



Т.М. ГРИГОРОВА

ТРОФО-БЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ



·МЕДИЦИНА·

1

БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ

Т. М. ГРИГОРОВА

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ



МОСКВА. «МЕДИЦИНА». 1985

1—58

ББК 57.1
Г83
УДК 618.14-006.882.04

Рецензент: И. Д. Нечаева — проф.,
зав. I онкологическим отделением
Научно-исследовательского института онкологии
им. Н. Н. Петрова.

Григорова Т.М.

Г83 Трофобластическая болезнь. — М.: Медицина, 1985, 160 с., ил.

Обл. 50 к., 58 000 экз.

В книге представлены новые данные о клинико-морфологических особенностях трофобластических болезней, установлены показания к проведению профилактической химиотерапии с учетом клинических прогностических факторов для предотвращения развития злокачественных форм опухолей трофобласта. Проведено изучение редко встречающихся форм трофобластических опухолей, исследование иммунологического состояния организма, выделены прогностически важные иммунологические реакции. Выработаны показания к применению того или иного метода лечения и комбинированной химиотерапии в зависимости от особенностей заболевания и распространенности опухолей. Рассмотрена роль медицинского персонала в процессе обследования и лечения этих больных.

Книга рассчитана на акушеров-гинекологов и онкологов.

Г $\frac{4123000000-275}{039(01)-85}$ 210—85

ББК 57.1

© Издательство «Медицина», 1985.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Трофобластические опухоли занимают особое положение в онкологии потому, что они были первыми и все еще остаются одними из немногих злокачественных новообразований, которые могут быть излечены с помощью одной химиотерапии. Ранее от хорионэпителиомы[1] матки при отсутствии лечения в короткие сроки умирали все больные, 5-летнее выживание при хирургическом лечении наблюдалось у 30—40% больных. При сравнении этих результатов с почти 100% излечением неметастатических опухолей трофобласта, которое достигнуто в настоящее время, становится понятной значимость полученного успеха.

Данный труд посвящен трофобластической болезни[2] матки. Это заболевание до последнего времени недостаточно освещено в литературе.

Под названием «трофобластические болезни», или «трофобластические опухоли матки», объединены патологические состояния трофобласта — пузырный занос, деструирующий пузырный занос и хорионэпителиома. Болезни трофобласта сходны по гистологической структуре и однородности путей метастазирования. Особенностями трофобластических опухолей, которыми они отличаются от других злокачественных новообразований, является то, что они возникают из клеток трофобласта. Опухоль в организме больной вырабатывает хорионический гонадотропин; трофобластическая опухолевая ткань генетически смешанная, обладает особенностями и материнского, и отцовского организма. В соответствии с происхождением опухоли из элементов плодного яйца ее обычной первичной локализацией является матка. Особенности гистологического строения опухолей и локализация определяют

[1] По новой терминологии хориокарцинома.

[2] Научная группа ВОЗ применяет термин «Трофобластические болезни».

клинические проявления заболевания, методы диагностики и лечения, а также в какой-то степени и прогноз заболевания.

Трофобластическая болезнь встречается редко и поражает женщин молодого возраста. Встречаются больные с хорионэпителиомой матки, излечить которых не удается, несмотря на применение всех методов терапии. В связи с этим трофобластические опухоли продолжают быть предметом разносторонних исследований. К настоящему времени многие клиники в нашей стране и за рубежом располагают большим количеством наблюдений за больными с трофобластической болезнью. Однако если необходимость применения при злокачественном течении трофобластической болезни химиотерапии признается всеми единодушно, то мнения о профилактическом лечении после удаления пузырного заноса или после излечения больной остаются разноречивыми. Не выработано пока единых показаний к применению хирургического и комбинированного методов лечения.

Несмотря на накопленный за последние два десятилетия опыт лечения больных с трофобластической болезнью у врачей до сих пор возникают трудности при диагностике этого заболевания, а также при выборе правильного метода лечения.

В нашей стране планомерное изучение трофобластических опухолей матки впервые начато во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР в 1961 г. Проведенные нами в начале 60-х годов исследования были посвящены изучению метастазирования этих опухолей. В результате было установлено исключительно редкое метастатическое поражение лимфатических узлов малого таза и признано нецелесообразным проведение расширенных операций. Основные исследования были направлены на изучение ранней диагностики и химиотерапии трофобластической болезни. Первым итогом этих работ стала монография Л. А. Новиковой и Т. М. Григоровой «Хорионэпителиома матки» (1968). В ней были представлены результаты лечения 97 больных с этим заболеванием. В дальнейшем проводилось изучение различных аспектов трофобластической болезни, результаты этих исследований отражены в работах В. Ф. Савиновой, А. Г. Кучинского и Б. О. Толокнова и др. И. Г. Ольховской изучены морфологические особенности пузырного заноса и деструирующего пузырного заноса. Установлены также особенности клинического течения пузырного заноса,

деструирующего пузырного заноса, хорионэпителиомы, разработаны показания к хирургическому лечению и комбинированной химиотерапии. Результаты проведенных исследований отражены в этой книге.

Наш опыт, основанный на большом фактическом материале (во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР были обследованы и получили лечение свыше 1000 больных с трофобластической болезнью), позволил при изучении вопросов диагностики и лечения трофобластических опухолей установить возможность раннего распознавания заболевания и излечения большинства больных в лечебных учреждениях нашей страны. Наша задача — поделиться своим опытом с врачами, чтобы повсеместно были достигнуты успехи в борьбе с этим грозным заболеванием.

Глава I

РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Трофобластические опухоли матки издавна привлекали к себе внимание врачей в связи со своеобразным и крайне злокачественным течением. О трофобластических опухолях известно с 1775 г., когда появилось первое сообщение о метастатическом поражении легких после удаления пузырного заноса. Долгое время подобные опухоли не были выделены в особую группу, их причисляли либо к раковым, либо к саркомам. F. Marchand (1895) установил, что трофобластические опухоли возникают во время беременности и развиваются из хориального эпителия. М. Н. Никифоров (1896) предложил называть опухоль «хорионэпителиома», обосновывая таким образом ее эпителиальное происхождение из элементов хориона. В. Ф. Снегирев (1907) выявил, что опухоль состоит из двух структур — скоплений клеток Лангханса и синцитиальных масс. В книге «Маточные кровотечения» (1907) автор, приводя ряд синонимов для обозначения описанного заболевания, предлагает называть опухоль хорионкарциномой, подчеркивая этим ее выраженную злокачественность и сходство с саркомой. Однако в отечественной литературе термин «хорионэпителиома» постепенно вытеснил все остальные наименования.

Первоначально к трофобластическим опухолям относили только хорионэпителиому и предполагали наличие двух ее форм: доброкачественной и злокачественной. В группу «доброкачественной» хорионэпителиомы включали метастазирующий пузырный занос (инвазирующий или без инвазии), отличающийся более благоприятным клиническим течением; к «злокачественной» форме относили хорионэпителиому.

При изучении заболевания J. Ewing (1910) были выявлены различные клинико-морфологические варианты патологии трофобласта: синцитиальный эндометрит (синцитиома), пузырный занос, пузырный занос с пролиферацией трофобласта, деструирующий пузырный занос и хориокарцинома. В дальнейшем было отмечено, что развитию хорионэпителиомы нередко предшествует пузырный занос. В литературе появились сообщения о случаях воз-

никновения метастазов в легких и влагалище, как и при хорионэпителиоме, при доброкачественно текущем пузырном заносе. Тем не менее пузырный занос не относили к группе опухолей. Однако накопленный клинический материал показывает, что пузырный занос с определенными ограничениями можно рассматривать как доброкачественный опухолевый процесс. Это объясняется тем обстоятельством, что у 12,5% больных с пузырным заносом имеются метастазы, кроме того, все деструирующие пузырные заносы и более 40% хорионэпителиом матки возникают после перенесенного пузырного заноса [Нечаева И. Д., Дильман В. М., 1976; Bagshawe K. D., 1976; Hertz R., 1978; Amiel J. L., Droz J. P., 1977. и др.].

Деструирующий пузырный занос — наименее распространенная разновидность патологии трофобласта, характеризующаяся деструкцией миометрия тканью пузырного заноса. J. Ewing (1910) предложил для обозначения этого заболевания термин «chorioadenoma destruens», или «деструирующий пузырный занос», который вошел не только в литературу, но и в практику. О степени злокачественности деструирующего пузырного заноса не было единого мнения. При деструирующем пузырном заносе отмечается быстрое разрушение стенки матки, частая трансформация в хорионэпителиому и наряду с этим менее бурное метастазирование по сравнению с хорионэпителиомой.

Хорионэпителиома матки — наиболее злокачественная опухоль. Она рано дает метастазы в легкие и другие органы, однако нередко может быть излечена с помощью химиотерапии.

Различия между пузырным заносом и инвазивным заносом менее существенны, чем между ними и хорионэпителиомой, и основываются главным образом на гистологических критериях и симптомах отсутствия или наличия признаков инвазии трофобластической ткани в миометрий. Длительное сохранение продукции хорионического гонадотропина (ХГ) после устранения пузырного заноса свидетельствует о том, что при отсутствии морфологических критериев злокачественности заболевание нередко приобретает свойства злокачественной опухоли. Эти данные позволяют рассматривать пузырный занос, деструирующий пузырный занос и хорионэпителиому как единый с точки зрения этиологии и патогенеза процесс с обобщенным наименованием «трофобластическая болезнь».

До 1956 г. лечение трофобластической болезни осуществляли хирургическим методом — удаляли первичные

опухоли или метастазы. При опухолях, ограниченных маткой, производили экстирпацию матки. Однако поскольку метастазы при хорионэпителиоме возникали приблизительно у 90% больных, прогноз заболевания всегда был плохим. Начиная с 20-х годов нашего столетия стали появляться сообщения об использовании лучевого метода для лечения хорионэпителиомы. Однако непостоянство благоприятных результатов и частое рецидивирование опухоли явились причиной того, что при данном заболевании лучевое лечение как самостоятельный метод большого распространения не получил, его применяли преимущественно в сочетании с оперативным вмешательством, а иногда и с дополнительным гормональным лечением. Использование гормонов было рассчитано на подавление выработки гонадотропных гормонов.

Лечение с использованием хирургического, лучевого и до известной степени гормонального методов оказывалось эффективным в основном при процессах, ограниченных маткой, да и то лишь у 50—60% больных с хорионэпителиомой матки. При наличии метастазов добивались излечения единичных больных.

С 1956 г. началась новая эра в лечении трофобластической болезни: M. Li и соавт. добились выздоровления больных с метастазами хорионэпителиомы, применив новый противоопухолевый препарат — метотрексат. Достигнутый успех явился мощным стимулом для проведения разносторонних исследований трофобластической болезни. В разных странах быстро накапливался опыт по применению противоопухолевых препаратов различного происхождения: антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков, алкалоидов растительного происхождения. В СССР противоопухолевые препараты для лечения хорионэпителиомы матки впервые применены во Всесоюзном онкологическом научном центре (ВОНЦ) АМН СССР.

ЧАСТОТА, ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ, СООТНОШЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХАРАКТЕР ПРЕДШЕСТВОВАВШЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Трофобластическая болезнь относится к редким заболеваниям. К началу XX века в литературе было опубликовано всего 273 наблюдения [Бурдзинский Т. А., 1904]. В последние годы появились многочисленные публикации, в которых в основном рассматриваются частота трофо-

бластических опухолей и их связь с беременностью и родами.

Данные о частоте трофобластической болезни немногочисленны и крайне неопределенны. Об истинной частоте трофобластической болезни судить трудно, прежде всего из-за отсутствия точной регистрации всех случаев заболевания. Можно лишь сослаться на статистически достоверные данные N. Ichizuka и соавт. (1973): они приводят результаты 10-летних наблюдений на 5 млн. женщин, у которых зарегистрировано 1,52 млн. беременностей. Пузырный занос диагностирован у 2903 женщин, у 250 из которых в дальнейшем развились: у 13,6% хорионэпителиома, у 41,2% деструирующий пузырный занос и у 45,2% трофобластическая опухоль (без гистологической верификации диагноза).

Существуют географические различия в частоте возникновения трофобластической болезни. Впервые это отчетливо выявилось на I Азиатском конгрессе акушеров и гинекологов в Токио (1957). Являясь относительно редким заболеванием в европейских странах, опухоли трофобласта в странах Юго-Восточной Азии и островов Тихого океана встречаются значительно чаще. В дальнейших исследованиях установлено, что наиболее часто трофобластические опухоли наблюдаются в странах Юго-Восточной Азии, Индии, затем следуют Мексика, Нигерия [Hertz R., 1978]. Однако сведения о частоте заболевания среди населения этих регионов разноречивы [Acosta-Sison H., 1967].

Пузырный занос — наиболее часто встречающаяся форма трофобластической болезни. Частота его в странах Юго-Восточной Азии в 7—10 раз выше, чем в Европе и Северной Америке [Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982]. Пузырный занос наблюдается в США: [Hammond C. B., Parker R. T., 1970] — 1:1000 — 1:2000 беременностей, во Франции [Bremond A., 1977] — 1:2000 — 1:3000, а в странах Юго-Восточной Азии это соотношение составляет 1:100 — 1:173 [Bagshawe K. D., 1969]. Пузырный занос может возникнуть после нормальных родов и абортов; известны также случаи повторных пузырных заносов у некоторых больных.

Деструирующий пузырный занос возникает реже пузырного заноса и хорионэпителиомы. По материалам Л. Д. Заплавновой (1979), которая приводит данные литературы и наблюдения ВОНЦ АМН СССР, эта форма

составляет всего 8% от всех случаев трофобластической болезии.

Хориоэпителиома встречается зиачительно реже пузыриого заиоса, ио при этом также чаще наблюдается в восточиых страиах. Так, по даниым A. Bremond (1977), во Фраиции одиа хориоэпителиома зарегистрироваиа на 15 000 беремеииостей. P. Wie и P. Ouyang (1963) сообщают, что иа о. Тайваиь частота хориоэпителиомы по отиошеиию к числу беремеииостей составляет 1:82. Одиако из сообщеиий последиих лет [Baltazar J. C., 1977] следует, что в городах Филлипии общая заболеваемость хориоэпителиомой зиачительио иижe по сравиению с раиее опубликоваииыми даниыми — 1:5733 родов, или 1:6392 беремеииости.

При сравиении сводиых даииых о распространеиии трофобластических опухолей в азиатских страиах со сведеииями о частоте подобиых иовообразоваиий в США [Академический сборник, США, 1959] следует, что соотиошеиие различиых форм трофобластической болезии в США и страиах Азии различно. В США преобладает пузырный заиос, составляющий примерио 61%, а частота хориоиэпителиомы равиа иемиогим более 25%. В страиах Азии пузырный заиос составлял примерио 33%, а хориоиэпителиома — 42%. Одиако в разиых странах Азии отмечеиы довольио зиачительиые колебаиия в соотиошеиии различиых форм трофобластических опухолей. В последующих публикациях такое различие сохраняется.

Некоторые исследователи подчеркивают роль этнического фактора в предрасположеииости к развитию трофобластической болезии. Заболеваиие среди китайцев отмечеио в 3 раза чаще, чем среди иидусов в Малайзии [Mars Den A. T., 1958]. Трофобластические опухоли встречаются более часто у женщии в юго-восточиых страиах, чем у полииезийцев иа Гавайских островах [McKorriston C. C., 1968]. В то же время устаиовлена различная заболеваемость в пределах одиой национальиости: среди израильтяиок европейского происхождения заболеваиие встречается в соотношеиии 1:1341 беремеииость, а среди выходцев из Северной Африки и Средиего Востока — 1:454 беремеииости [Bertini B., 1973; Goldstein D. P., Bekkowitz R. S., 1982]. Различия в частоте поражеиия как в одиой этиической группе, так и у представителей разиых иациоиальиостей миогие авторы объясияют различиым социальио-экоиомическим уровием [Acosta-Sison H., Park W. W., 1959; Bertini B., 1973], одиако другие ие считают обосио-

ванными такие предположения [Douglas G. W., 1959; Bagshawe K., 1969].

Изучение демографических аспектов эпидемиологии злокачественных новообразований [Смулевич В. Б., Ременник Л. И., 1983], которые могут быть полностью применимы к трофобластической болезни, позволяет полагать, что неодинаковая предрасположенность к этому заболеванию в различных этнических группах может быть вызвана рядом эндогенных факторов: особенностями генетического аппарата, эндокринной системы, иммунного статуса, а также факторами экзогенного характера: социально-культурными особенностями этнических групп, их экономическим положением и образом жизни.

ПРЕДПОСЫЛКИ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Единого мнения об этиологии трофобластической болезни и ее генезе не существует. До настоящего времени остается неясным, являются ли все патологические состояния трофобласта — пузырный занос, деструирующий пузырный занос и хорионэпителиома — едиными в патогенетическом отношении.

С самого начала выделения этого заболевания в отдельную нозологическую единицу была установлена связь его с предшествовавшей беременностью. Хорионэпителиома и другие трофобластические опухоли являются единственным видом злокачественных новообразований, которые происходят от трофобласта — производного женской и мужской половой клеток. Трофобластический эпителий с самого начала своей дифференцировки обладает повышенной способностью разрушать материнские ткани и сосуды. При нормальной беременности это необходимо для прикрепления эмбриона и кровоснабжения, что обеспечивает нормальное развитие плода.

В период внедрения в слизистую оболочку матки трофобласт дифференцируется на клетки двух типов: на внутренний — цитотрофобласт и внешний — синцитиотрофобласт, в котором не различимы границы клеток. При дальнейшем развитии плаценты, уже на 9-й день в синцитиотрофобласте образуются пространства, а затем и ворсинки хориона, которые обильно снабжены сосудами плода. Некоторые спиральные артерии матки, эрозируемые вторгшимся в них синцитиумом трофобласта, открываются непосредственно в межворсинчатые лакуны, и, таким

образом, материнская кровь вступает в прямой контакт с клетками плаценты. Цитотрофобластические клетки, увеличивающиеся как в числе, так и в размерах, достигают максимума своего развития к 60-му дню беременности, а затем начинается очень постепенный процесс регрессии. Соответственно отмечают, что максимальный уровень продукции хорионического гонадотропина совпадает по времени с максимальным развитием цитотрофобластических клеток.

Кроме хорионического гонадотропина, уже с третьей недели беременности плацента продуцирует также плацентарный лактоген (хорионический соматомаммотропин) и ряд гормонов. Некоторые гормоны в процессе беременности синтезируются плодом самостоятельно.

Во время беременности в организме женщины возникают значительные гормонально-метаболические сдвиги. Гормоны, секретируемые в процессе беременности, делятся на три группы: 1) гормоны, продуцируемые плацентой; 2) гормоны, продуцируемые системой плацента — плод; 3) гормоны, продуцируемые плодом. В табл. 1 указано место продукции основных гормонов в организме матери и плода.

Таблица 1

Место продукции основных гормонов в организме матери и плода

Гормон (или его метаболит)	Место продукции гормона			
	материнский организм	плацента	система — плод — плацента	плод
Хорионический гонадотропин	—	++++	—	—
Хорионический соматомаммотропин	—	++++	—	—
Эстриол	—	—	++++	++
Прогестерон (прегнандиол)	+	++++	—	—
Кортикостероиды	++	++	++	++
Инсулин	++++	—	—	++++
Хорионический тиреотропин	—	++++	—	—
Альфа-фетопротеин	±	—	—	++++

Различия в месте продукции гормонов используются при диагностике беременности и трофобластической болезни, так как секреция таких гормонов, как хорионичес-

кий гонадотропин и хорионический соматомаммотропин, отражает гормональную активность и соответственно состояние плаценты, секреция эстриола отражает преимущественно состояние системы плацента — плод, и уровень инсулина коррелирует с метаболическими сдвигами, происходящими во время беременности в материнском организме[1].

Накопленные данные свидетельствуют о высокой ферментативной активности трофобласта, имеющего все биохимические признаки злокачественных клеток: усиленный протеолиз, гликолиз и пентолиз. При каждой беременности происходит инвазия эпителия хориона в слизистую оболочку матки. Ткани нормального трофобласта и хорионэпителиомы идентичны биологически и морфологически по следующим признакам: собственных сосудов в хорионэпителиоме нет, кровоснабжение ее осуществляется, как и у плодного яйца, за счет сосудов матери. Как при нормальной беременности, так и при опухолях трофобласта в матке возникает децидуальная ткань, в яичниках разрастаются лютеиновые клетки, в гипофизе наблюдаются «клетки беременности» [Bohn H., 1978], в крови и в моче содержится значительное количество хорионического гонадотропина.

ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Современные концепции о возникновении злокачественных опухолей находят лишь частичное подтверждение при анализе некоторых данных, относящихся к трофобластической болезни. Так, нередко стремительное развитие хорионэпителиомы дает повод предположить, что опухолевый процесс возникает сразу после оплодотворения яйцеклетки. H. Acosta-Sison (1954) утверждала, что злокачественность при хориоэпителиоме обусловлена свойствами самой яйцеклетки. Как доказательство своего мнения автор приводит 3 случая двоен. У женщин-близнецов во время беременности обнаружено одновременное развитие пузырного заноса и нормальной плаценты. Согласно этой теории, заболевание яйцеклетки возникает в яичнике, который содержит злокачественные элементы. Из пораженного фолликула выделяется патологически

[1] Нечаева И. Д., Дильман В. М. Трофобластическая болезиь. М., Медициed, 1976, с. 4, 5, 14.

измененная яйцеклетка, что и обусловливает отмирание зародыша. Зародыш погибает вследствие прекращения кровообращения и доступа кислорода, что приводит к запустеванию кровеносных сосудов, отсутствие которых может явиться причиной дегенерации. Полностью изменяется функция ворсинчатого эпителия. Питательные вещества и кислород, которые больше не могут использоваться погибшим плодом, приводят к пролиферации, а также увеличению гистологической и секреторной активности клеток Лангханса и плазматических клеток.

В. М. Субботин (1973) при патоморфологическом исследовании гистологических препаратов 10 больных пришел к заключению, что начальным звеном в развитии пузырного заноса являются изменения хориального эпителия, заключающиеся в пролиферации клеток Лангханса и синцития, а исчезновение сосудов и дистрофические процессы в ворсинах хориона носят вторичный характер и отмечаются лишь на 7—8-й неделе беременности.

Согласно другим представлениям, причина развития трофобластических опухолей заключается в изменениях материнского организма — в наличии децидуального эндометрита, приводящего вторично к перерождению ворсин [Улезко-Строганова К. П., 1939; Персианинова Л. С., 1973].

Большую частоту возникновения трофобластической болезни в странах Юго-Восточной Азии ряд исследователей объясняют вирусной трансформацией трофобласта. J. Delm (1970) подтверждает точку зрения сообщением о наблюдавшемся повышении заболеваемости пузырным заносом во время эпидемии азиатского гриппа. H. Acosta-Sison (1963) и G. Baltazar (1977) придают важное значение в этиологии хорионэпителиомы недостаточному питанию с дефицитом белка в пище, что ведет к дефекту генов в хромосомах оплодотворенного яйца. Отмеченное выше хорошо согласуется с представлением об опухолевой трансформации как результате мутации.

Ряд авторов высказывают предположение, что фермент гиалуронидаза ослабляет связи между клетками, повышает проницаемость окружающих тканей и тем самым способствует попаданию элементов трофобласта в кровеносные сосуды [Каудри Е., 1958, и др.]. Проведенные в этом направлении исследования [Гоменюк И. П., 1971] показали, что при нормальной беременности активность гиалуронидазы в сыворотке крови в 2 раза, при пузырном заносе — в 7,2 раза, а при хорионэпителиоме — в 15,6 раза

выше, чем у здоровых небеременных женщин. Эти данные позволили автору высказать предположение о том, что повышенное содержание гиалуронидазы в тканях хорионэпителиомы является одной из причин разрушения сосудистых стенок и метастазирования, чем и объясняется злокачественное течение этого заболевания.

В разное время высказывались различные предположения о причинах развития трофобластической болезни (например, гормональные нарушения и др.), которые либо основывались на единичных наблюдениях, либо не подтверждались при дальнейших исследованиях.

В настоящее время в патогенезе трофобластической болезни важную роль отводят иммунологическим факторам. Разные авторы выдвигают гипотезы, объясняющие возникновение хорионэпителиомы под влиянием иммунологических феноменов.

Оплодотворенное яйцо, а затем плод являются трансплантатами, по отношению к которым в организме женщины возникает иммунный ответ.

Определенная роль в патогенезе трофобластической болезни отводится иммунологическим взаимоотношениям матери и плода. Полагают, что при несовместимости антигенов матери и плода и преобладании иммунологической реакции по отношению к пролиферации трофобластических элементов беременность обычно заканчивается выкидышем. Если реакция, вызываемая антигенами плода, слабее, чем пролиферативные изменения трофобласта, то иммунологического прерывания неразвивающейся беременности не происходит и при накоплении жидкости в строме активно функционирующих ворсин развивается пузырный занос.

И. Д. Нечаева и В. М. Дильман (1976) считают, что опухолевая ткань продуцирует вещества, подавляющие трансплантационный иммунитет, в результате чего создаются условия для прогрессирования процесса.

F. A. Illiyae и соавт. (1967) предположили, что иммунологическое сходство между мужем и женой, обусловленное кровным родством, приводит к увеличению случаев хорионэпителиомы в этих группах. E. Ivaskowa и соавт. (1968), наоборот, пришли к выводу, что гистонесовместимость между мужем и женой приводит к образованию антител, которые способствуют росту опухоли за счет феномена усиления. S. D. Lawler и соавт. (1976) подтверждают, что опасность возникновения хорионэпителиомы увеличивается при увеличении сенсибилизации матки при

каждой новой беременности, а также при частых абортах. C. Mathe и соавт. (1964) обнаружили у больных хорионэпителиомой матки наличие циркулирующих агглютининов против лимфоцитов мужа.

Ряд исследователей установили связь между многими опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями и антигенами крови по системе AB0. Эту связь объясняют недостаточностью иммунологической защиты организма, связанной с антигенами крови, как возможного фактора развития заболевания [Балика Ю. Д., Трепаков Е. А., 1977]. В группах крови признаки A и B связаны с трансплантационными антигенами, которые содержатся в тромбоцитах, гранулоцитах и лимфоцитах, причем гены, ответственные за трансплантационные антигены, расположены в локусе HL-A. Риск развития хорионэпителиомы увеличивается, если группа крови у женщин A(II), а у мужчин 0(I) [Bagshawe K. D., 1971].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, пока нет четкого представления о причинах возникновения трофобластических опухолей, что существенно затрудняет решение ряда вопросов, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой этих опухолей. В связи с этим необходимо дальнейшее глубокое изучение разных аспектов трофобластической болезни, причин и механизмов развития заболевания.

Глава II

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Разнообразие клинического течения трофобластической болезни многие авторы пытаются объяснить особенностями гистологического строения трофобластических новообразований.

Первая классификация трофобластических новообразований была предложена J. P. Ewing (1910). Автор пытался связать патогистологическую картину с клинической и предложил различать три группы опухолей: синцитиома, деструирующая хориоаденома, хориокарцинома (последнее название, подчеркивая близость с раковой опухолью, в сущности тождественно наименованию «хорионэпителиома»).

Пузырный занос, как и синцитиому, большинство авторов не относили к опухолям. Однако A. T. Hertig и W. H. Sheldon (1947) на основе результатов 200 наблюдений пузырных заносов пришли к выводу о важности выделения отдельных гистологических форм. Авторы предложили классификацию пузырных заносов, в которой выделили шесть стадий на основании оценки степени трофобластической гиперплазии и анаплазии. A. T. Hertig и H. Mansell (1956) модифицировали эту классификацию, сократив количество стадий до трех: 1) «очевидно доброкачественный» пузырный занос с незначительной гиперплазией хориального эпителия; 2) «потенциально злокачественный» пузырный занос с умеренно выраженной гиперплазией и анаплазией»; 3) «очевидно злокачественный» пузырный занос со значительными гиперплазией и анаплазией хориального эпителия. Несмотря на то что эта классификация получила наиболее широкое распространение из-за своей простоты, прогностическую значимость ее ряд авторов подвергли сомнению. В 1965 г. Международный противораковый союз предложил статистическую карту, которая позволяет получить многостороннюю характеристику патологического процесса по морфологическим и клиническим признакам при пузырном заносе, деструирующем пузырном заносе и хорионэпителиоме. Синцитиальный эндометрит не был отнесен к опухолевым заболеваниям. Однако эта статистическая карта не всегда позволяла получить полную информацию о заболевании.

Деструирующий пузырный занос в литературе описывали под различными названиями: «пенетрирующий», «деструктивный», «инвазивный» и др. Его рассматривали как одну из разновидностей пузырных заносов. Ряд авторов [Smalbraak J., 1957; Novak E., Woodruff M., 1963] считают деструирующий пузырный занос «ограниченно злокачественным», однако большинство исследователей придерживаются мнения, что данную форму опухолей трофобласта следует всегда относить к злокачественным новообразованиям из-за разрушения тканей и образования метастазов [Нечаева И. Д., Семеновский А. В., 1976; Wilson R. B. et al., 1961; Hammond C. B. et al., 1970; Novak E., Woodruff M., 1974, и др.].

В 70-х годах в разных странах был накоплен значительный опыт лечения больных со злокачественными формами трофобластической болезни. В связи с этим возникла необходимость в конкретизации особенностей морфологи-

ческой картины каждой трофобластической опухоли, установлении критериев злокачественности и др.

В 1975 г. в Женеве была принята Международная классификация ВОЗ № 13: согласно которой, как и прежде, выделены следующие формы трофобластической болезни.

1. Синцитиальный эндометрит.
2. Пузырный занос.
3. Инвазивный пузырный занос (деструирующая хориоаденома).
4. Хориокарцинома.

Деструирующий пузырный занос выделен в данной классификации как самостоятельная форма опухолей трофобласта.

Для того чтобы полно представить и документировать течение трофобластической болезни после удаления пузырного заноса, ряд исследователей [Bagshawe K. D., 1969; Hammond C. B., Parker R. T., 1970; Hertz R., 1974, и др.] предлагали различные критерии для определения возможного озлокачествления трофобласта, которые послужили основой для новой классификации. В 1976 г. Международный комитет по изучению трофобластических опухолей принял классификацию, в которой сделана попытка сопоставить анатомическую распространенность опухолевого процесса с прогнозом заболевания.

Стадия 0 — пузырный занос;
А — низкий риск.
В — высокий риск.
Стадия I — опухоль в пределах матки.
Стадия II — метастазы в органах малого таза и влагалище.
Стадия III — метастазы в легких.
Стадия IV — отдаленные метастазы (в мозге, печени и др.).

Деление пузырного заноса на стадии 0—А и 0—В предусматривает возможную пролиферативную активность трофобласта. Клиническими критериями высокого риска пузырного заноса являются: размеры матки больше предполагаемого срока беременности, титр ХГ $>$ 100 000 ЕД/л, лютеиновые кисты яичников более 6 см в диаметре, возраст больной старше 40 лет, токсемия, предшествовавшая трофобластической опухоли, гипертиреоидизм и др.

Большое количество классификаций трофобластической болезни свидетельствует о том, что до настоящего времени не изучены все особенности этого заболевания. Мы считаем гистологическую классификацию ВОЗ 1975 г. и клинико-анатомическую классификацию 1976 г. наиболее

удобными для применения в клинической практике и для научных разработок. Эти классификации, на наш взгляд, дают возможность наиболее полно охарактеризовать патологический процесс при трофобластической болезни, четко выделить различные формы трофобластических опухолей и сопоставить с анатомическим распространением опухоли в организме больной, что позволяет применить адекватное лечение. Они отражают уровень знаний об этом заболевании на современном этапе исследований. Основываясь на собственном опыте диагностики и лечения трофобластической болезни, мы считаем целесообразным рекомендовать эти классификации для повсеместного применения в практике здравоохранения.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Синцитиома (синцитиальный эндометрит). Заболевание характеризуется воспалительными изменениями эндометрия и миометрия различной степени выраженности, а также инфильтрацией их трофобластическими элементами, однако с низкой злокачественностью. По мнению A. T. Hertig и Mansell (1956), синцитиома иногда морфологически подобна хорионкарциноме, поэтому нередко используют синоним «хорионэпителиома in situ» [Bagshawe K. D., 1969; Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982]. Биологическая реакция при синцитиоме часто бывает отрицательной.

R. J. Kurmann и соавт. (1976), изучая резко выраженный синцитиальный эндометрит у 12 больных, отметили в гистологическом аспекте значительное отличие синцитиомы от трофобластических опухолей, отсутствие у 8 из них положительных тестов на беременность. Однако в отношении злокачественности синцитиомы имеются также высказывания другого рода. У одной из 3 больных, наблюдавшихся K. D. Bagshawe (1969), после удаления пузырного заноса по данным гистологического исследования был установлен синцитиальный эндометрит, через 5 мес у них увеличилась экскреция ХГ и появились метастазы в легких. По данным H. Acosta-Sison (1957), 5 больных, имевших синцитиому (обнаруженную при выскабливании матки), в дальнейшем умерли от хорионэпителиомы. C. P. Manahan и соавт. (1961) указывают, что далеко не редко при установлении диагноза синцитиального эндометрита в дальнейшем возникали метастазы трофобластической опухоли и больные умирали. Гистологиче-



Рис. 1. Пузырный занос. Макропрепарат.

ская диагностика синцитиомы затруднительна, а диагностика по данным изучения материала, полученного при выскабливании не всегда достоверна [Wei P., Ouyang P., 1963]. Существует мнение, что данную патологию клинически, учитывая случаи злокачественного течения заболевания, можно рассматривать как хорионэпителиому in situ и подобно раку шейки матки in situ относить ее к злокачественным заболеваниям.

Пузырный занос. При пузырном заносе не наблюдается деструктивной инвазии тканей матки. Плодное яйцо при пузырном заносе в ранние сроки беременности превращается в гроздевидный конгломерат, в котором каждый из пузырьков представляет собой измененную ворсинку. Пузырный занос может заполнять всю матку или располагаться в одной из ее стенок (рис. 1).

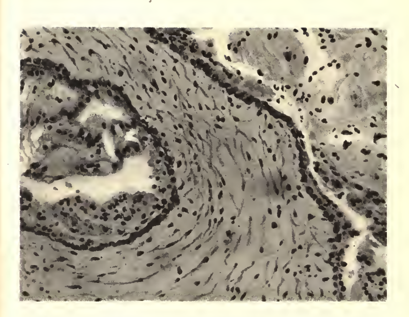


Рис. 2. Пузырный занос. Микрофото. Отечные ворсины хориона. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 120.

Различают пузырный занос, при котором вся ткань плодного яйца претерпевает пузырное изменение, и частичный пузырный занос, когда имеется плод или эмбрион и только часть плодного яйца превращается в пузырный занос. Частичный пузырный занос встречается редко — в 5,6%—12,3% случаев [Говорка З., 1970; Beisher N. A., Fortune D. E., 1968]. Имеются наблюдения, когда пузырный занос развивался во время близнецовой беременности, при этом один плод был нормальным [Bagshawe K. D., 1969; Hone P. et al., 1971; Defoort P. et al., 1976].

Основные морфологические признаки этого заболевания — значительное увеличение размеров ворсинок хориона с отеком и ослизнением их стромы и отсутствием сосудов, гиперплазия хориального эпителия, которая в равной степени охватывает как синцитий, так и трофобласт. Простой пузырный занос характеризуется наличием крупных ворсин хориона с отеком стромы и кистозной дегенерацией. Поверхность ворсин покрыта одним-двумя рядами клеток кубической или призматической формы с единичными клетками синцитиотрофобласта. Вокруг ворсин могут располагаться небольшие скопления клеток хориального эпителия (рис. 2). Пузырный занос

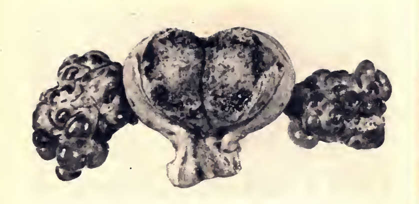


Рис. 3. Деструирующий пузырный занос. Макропрепарат. Опухоль прорастает все слои тела матки. Большие лютеиновые кисты яичников.

с пролиферацией хориального эпителия имеет ворсины такого же строения. Иногда по периферии ворсины под эпителием имеется то или иное количество клеточно-волокнистой отечной стромы, эпителий кубический, иногда утолщен, располагается в несколько рядов, имеет участки фибриноидного некроза. Видны синцитиальные клетки, образующие как бы сосочковые структуры, цитоплазма этих клеток вакуолизирована. К ворсинам прилежат пласты хориального эпителия, состоящие из цитотрофобласта. Вокруг цитотрофобласта расположены синцитиальные элементы в виде протоплазматических масс, содержащих различное количество небольших ядер округлой формы.

Некоторые опухоли имеют атипическое строение: в них наблюдаются беспорядочное расположение и полиморфизм цитотрофобластических клеток, разные размеры клеток и их ядер, гиперхромия, наличие так называемых переходных форм между элементами цито- и синцитиотрофобласта. Клетки «переходных форм» иногда встречаются крупнее клеток цитотрофобласта, ядра их более вытянутые, гиперхромные. Наличие «переходных форм» подтверждает точку зрения R. M. Wynn и J. C. Davies (1964) о происхождении синцитиотрофобласта из цитотрофобласта.

Дифференциальный диагноз между пузырным заносом с пролиферацией и полиморфизмом эпителия и хорионэпителиомой труден, а в ряде случаев, вероятно, невоз-

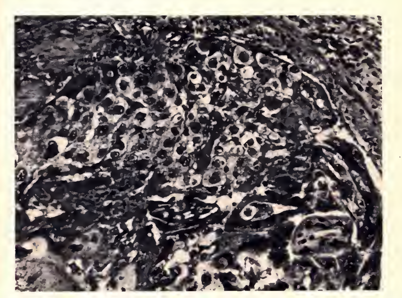


Рис. 4. Деструирующий пузырный занос. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 240.

можен. Критериями злокачественности являются выраженная анаплазия клеточных элементов, наличие значительного количества митозов как в цитотрофобласте, так и в «переходных формах», участки некроза и кровоизлияний. Хотя долгое время многие авторы отвергали существование ворсин при хорионэпителиоме, наличие ворсин не противоречит диагнозу хорионэпителиомы.

Деструирующий пузырный занос. При деструирующем пузырном заносе обычно отмечается прорастание пузырной тканью всей толщи миометрия. На разрезе опухоль имеет вид рыхлой ткани от белесовато-желтого до темно-красного цвета, в которой имеются пузырьковидные образования (рис. 3). Микроскопически деструирующий пузырный занос характеризуется интенсивной пролиферацией хориального эпителия, его анаплазией, отеком стромы и распространением по венозным сосудам стенки матки (рис. 4).

Патологоанатомическими критериями для диагностики деструирующего пузырного заноса, по мнению Novak и Woodruff, являются глубокое проникновение в толщу мышечного слоя, параметрий и прилежащие ткани пузырного заноса, который может иметь доброкачественное

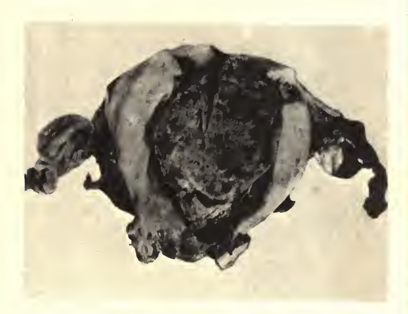


Рис. 5. Хорионэпителиома.Макропрепарат. Опухоль больших размеров заполняет полость матки.

строение, а также выраженная пролиферация трофобластических клеток. При деструирующем пузырном заносе часто встречаются кровоизлияния, некроз и выраженная лимфоидная инфильтрация, окружающая опухоль. Отмечается глубокая инвазия клеток хориального эпителия в стенки сосудов. Деструирующий пузырный занос развивается только после пузырного заноса.

Хорионэпителиома. Хорионэпителиома возникает в виде узла, расположенного чаще всего в месте внедрения плодного яйца — в эндометрии. В дальнейшем рост идет в направлении полости матки или в толщу ее мышцы, или в обоих направлениях. Значительно реже в начале своего развития опухоль располагается в толще мышечного слоя. В этих случаях дальнейший рост опухолевого узла может идти по направлению или к полости матки, или, наоборот, к брюшинному покрову, что приводит к его разрушению.

В зависимости от локализации в матке различают три варианта опухоли: подслизистую, интрамуральную и субсерозную. Возможны также их сочетания. Практически субсерозная опухоль обычно является продолжением интрамуральной. Однако иногда трудно отнести опухоль

к тому или иному варианту, особенно при поражении всех слоев матки (рис. 5).

Узлы хорионэпителиомы чаще всего единичные. Однако возможно возникновение нескольких опухолевых узлов в разных местах и слоях матки. При подслизистой локализации узлы хорионэпителиомы выступают в полость матки, располагаясь чаще на широком основании.

По мере роста опухоли в ней возникают очаги некроза и кровоизлияний. Обычно опухоль растет быстро и, проникая в мышечный слой, доходит до серозного покрова, а иногда прорастает его. При этом вся полость матки оказывается заполненной опухолевой тканью.

Микроскопическое строение типичной хорионэпителиомы. Среди злокачественных опухолей хорионэпителиома занимает особое положение в связи со своим происхождением — из элементов трофобласта. Рост трофобласта идет за счет размножения элементов лангхансового слоя и осуществляется митотическим или амитотическим делением. В опухоли отсутствуют оформленные сосуды и соединительно-тканная строма. Элементы трофобласта — клетки Лангханса и синцитиальные массы — обладают литическими свойствами, имеют склонность к пролиферации и диссеминации. При нормальной беременности, пузырном заносе и хорионэпителиоме морфологически эти клетки почти идентичны.

Е. Н. Петрова (1959) следующим образом характеризует микроскопическое строение хорионэпителиом. Опухоль может состоять из всех видов хориального эпителия (клетки Лангханса, синцитиальные формации, инвазивный хориальный эпителий) или преобладает первый либо второй вид. Клетки опухоли типа Лангханса имеют округлую или полигональную форму, тесное расположение и разнообразную величину. Протоплазма их светлая, ядро пузырькообразное. В этих клетках обнаруживается большое количество митозов. Скопления из клеток Лангханса образуют массивные поля разной формы и величины, по периферии которых могут располагаться синцитиальные элементы. Эти элементы образуют скопления в виде толстых и тонких балок. Ядра их отличаются резким гиперхроматизмом и имеют неправильную форму. Может встречаться резко выраженная вакуолизация протоплазмы. Митозы наблюдаются редко.

В ткани опухоли располагаются обширные участки старых и свежих кровоизлияний и обширные очаги фибриноидного некроза (рис. 6).

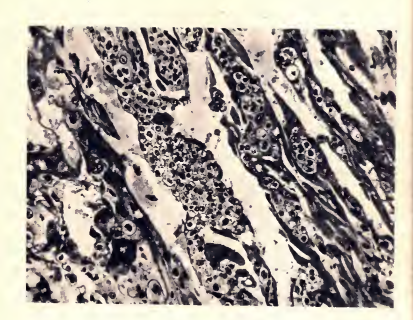


Рис. 6. Хорионэпителиома. Микрофото. Клетки цито- и синцитиотрофобласта и «переходные формы». Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 120.

В очаге хорионэпителиомы можно обнаружить размножение хориального эпителия на месте инвазии в сосудистой стенке, образование гематомы и проникновение хориального эпителия, лежащего по краям гематомы, в окружающую ткань и ее разрушение.

Атипические варианты микроскопических картин хорионэпителиомы. Отношения цитотрофобласта и синцитиотрофобласта не только в опухолях разных больных, но и на различных участках опухоли одной и той же больной неоднородны [Hertig A. T., Mansell H., 1956, и др.]. Различные отделы опухоли могут характеризоваться преобладанием какого-либо вида хориального эпителия. Подобные опухоли относят к атипическим формам хорионэпителиомы, которые встречаются значительно реже, чем типичные. Некоторые авторы указывают, что в клетках Лангханса выявляется высокая анапластическая активность и при преобладании их в опухоли наблюдается более злокачественное течение заболевания, однако большинство исследователей не

обнаружили каких-либо особенностей течения заболевания при атипической гистологической структуре опухоли.

Трудности гистологической диагностики трофобластических опухолей. Трофобластические опухоли нередко невозможно отличить от нормального трофобласта ввиду морфологической идентичности клеток на ранних этапах при нормальной беременности. Особенно трудна диагностика на основании исследования материала, полученного при выскабливании матки.

В ранние сроки беременности обнаруживается увеличение ворсин хориона с разной степенью трофобластической активности. Такая картина является физиологичной, однако в более поздние сроки эти изменения следует отнести к категории частичного пузырного заноса. По данным D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz (1982), в $^2/_3$ случаев спонтанных абортов при микроскопическом исследовании диагностировали пузырный занос.

Трудно также установить имеется частичный или истинный, но небольшой пузырный занос, и в этом случае основное значение имеет определение степени трофобластической активности. При сомнении в наличии плода предпочтительнее диагностировать полный пузырный занос.

При гистологической оценке пузырного заноса важно исследовать как ткани заноса, так и материал, полученный при соскобе со стенки матки для обнаружения возможной инвазии. В связи с этим необходимо производить гистологическое исследование (с приготовлением не менее четырех — пяти блоков) материалов, полученных при выскабливании, производимом после эвакуации пузырного заноса. При отсутствии в них трофобластических элементов после удаления пузырного заноса и повышенном титре ХГ нельзя исключить интрамурального развития деструирующего пузырного заноса или хорионэпителиомы.

При послеродовом кровотечении и высоком титре ХГ часто ставят диагноз хорионэпителиомы, не производя выскабливания матки. При наличии же в соскобе фрагментов синцитио- и цитотрофобласта в различных сочетаниях следует ставить диагноз хорионэпителиомы. При маточных кровотечениях обязательным является тщательное исследование всех сгустков, получаемых при выскабливании матки.

При номальной беременности может происходить физиологическое внедрение трофобласта в сосуды матки.

Для хорионэпителиомы характерно образование некроза в центре фокуса трофобластических элементов.

Дифференцировать деструирующий пузырный занос и хорионэпителиому без гистологического исследования пораженного органа невозможно. Иногда приходится проводить дифференциальную гистологическую диагностику хорионэпителиомы со светлоклеточной саркомой, клетки которой напоминают цитотрофобласт, а также с эндометриальной саркомой и аденоакантомой эндометрия [Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982].

Данные литературы и собственный опыт свидетельствуют о том, что деление трофобластических опухолей на доброкачественные и злокачественные относительно, так как:

1) определение степени злокачественности зависит от критерия, используемого каждым специалистом при установлении диагноза. Бывают случаи, когда при исследовании одного и того же гистологического препарата несколькими специалистами они дают разноречивые заключения;

2) патоморфологический диагноз зависит от материала, взятого для исследования. Исследование материала, полученного при выскабливании матки, не может считаться исчерпывающим, поскольку нет уверенности в том, что получен соскоб со всех участков слизистой оболочки матки. Процент ошибок и спорных диагнозов при гистологическом исследовании материала представленного в небольшом количестве (соскобы), составляет около 40%, но даже при исследовании достаточного количества материала (в том числе и послеоперационного) указанный процент достигает 26 [Hasegawa T., 1957]. Многие исследователи указывают, что переходные формы от пузырного заноса к деструирующему пузырному заносу и даже к хорионэпителиоме обычно трудно определить только на основании исследований материала, полученного при выскабливании матки без изучения топографии и гистологического соотношения ткани опухоли со стенкой матки.

В заключение подчеркнем, что гистологическое исследование при трофобластической болезни остается ведущим в диагностике, так как без данных патологической анатомии трудно и даже невозможно определить форму опухоли. Для проведения адекватного лечения необходимо прежде всего установить правильный диагноз.

Глава III

КЛИНИКА ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Основной особенностью трофобластической болезни является ее обязательная связь с беременностью, маточной или внематочной, которая заканчивается нормальными родами или осложняется пузырным заносом. Предпринималось много попыток клинически охарактеризовать группу женщин, предрасположенных к развитию пузырного заноса, а также тех больных, у которых впоследствии возникали злокачественные формы трофобластических опухолей матки.

ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ

Трофобластическая болезнь — заболевание женщин молодого детородного возраста. Изредка это заболевание встречается у женщин моложе 20 лет. Однако хорионэпителиома может развиться и у пожилых женщин. В литературе описаны случаи возникновения хорионэпителиомы у женщин в менопаузе, через много лет после последней беременности

Сообщения о возрасте больных с различными формами опухолей трофобласта весьма разноречивы. H. W. Edmonds (1959), проанализировавший 1378 наблюдений пузырных заносов, отметил увеличение частоты заболевания у женщин моложе 20 лет и старше 40 лет. По данным E. S. Teoh и соавт. (1971), в Сингапуре особенно высока заболеваемость пузырными заносами среди женщин старше 45 лет. Связь между пожилым возрастом и развитием пузырного заноса отмечают и другие исследователи.

По данным Академического сборника США за 1959 г., отмечено возрастное различие больных с деструирующим пузырным заносом и хорионэпителиомой: в Азии средний возраст больных равен 32 и 33 годам, тогда как в США — 25 и 28 годам соответственно. В табл. 2 представлены сводные данные нескольких авторов о возрастном составе больных с хорионэпителиомой матки в США и некоторых странах Азии [Bagshawe K. D., 1969].

В более поздних статистиках пик заболеваемости хорионэпителиомой для стран Азии 31—40 лет, для США 21—30 лет.

Сообщения о деструирующем пузырном заносе не столь многочисленны, как о пузырном заносе и хорион-

Таблица 2

Возрастной состав (в процентах) больных с хорионэпителиомой

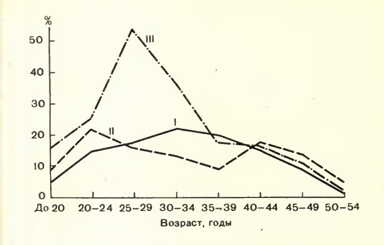
Автор	Год опубликования	Число больных	Средний возраст	Возраст группы				
				до 20 лет	21—30 лет	31—40 лет	41—50 лет	старше 50 лет
Novak, Seah (США)	1954	74		11	55	24	10	
Chan (Гонконг)	1962	41	32	—	39	46	15	
Scott (США)	1962	175		9	56	23	11	1
Wei Ouyang (Тайвань)	1963	26	—	—	38	46	16	
Brewer Gerbie (США)	1967	256		9	53	27	10	1

эпителиоме, но также отмечено как раннее его возникновение — в возрасте 16 лет, так и поражение женщин старше 54 лет. Разницу в частоте заболевания в молодом возрасте можно объяснить различным возрастом вступления в брак в разных странах.

И. Д. Нечаева и В. М. Дильман (1976) не обнаружили заметной разницы в возрасте у 145 больных отдельными формами трофобластических опухолей, находившихся под их наблюдением. Данные о возрастном составе больных с трофобластическими опухолями, наблюдавшихся в ВОНЦ АМН СССР, представлены на рис. 7.

По нашим данным, пузырный занос, включая деструирующий пузырный занос, наиболее часто поражает женщин в начале детородного периода — в возрасте 20—24 лет, затем идет постепенное снижение частоты заболевания. Для деструирующего пузырного заноса отмечен второй пик в возрасте 40—49 лет, т. е. в период угасания детородной функции. Хорионэпителиома развивается преимущественно у женщин в возрасте 20—40 лет, чаще всего в 30—34 года.

Разноречивые мнения высказываются по вопросу о том, в каком возрасте возникновение пузырного заноса потенциально опаснее в отношении развития злокачественных форм опухолей трофобласта. Ряд авторов [Wagner D., 1968; Doehner H. G., 1969; Longfu S. et al., 1980] отметили, что хорионэпителиома после пузырного заноса у женщин старше 40 лет развивается почти в 3 раза чаще, чем у женщин моложе 30 лет. S. L. Curry и соавт. (1975), наблюдавшие 347 больных с пузырным заносом, подобной



Рнс. 7. Частота возникновения различных форм трофобластической болезни у женщин разного возраста.

I — больные с хориоэпителиомой; II — с деструирующим пузырным заносом; III — с пузырным заносом.

зависимости ие установили. Из результатов иашего исследоваиия также следует, что вероятность прогрессирования заболевания в значительиой степени увеличивается, если пузыриый заиос возникает у женщии старше 40 лет, — 51,4%, а у жеищии моложе 40 лет — 37%.

Неодиозиачиы также сведеиия о том, при какой по счету беремеииости выше риск возиикиовеиия пузыриого заиоса и других форм трофобластической опухоли. Некоторые авторы отмечают, что среди больных пузырным заиосом до 40% составляют первоберемеииые жеищины [Novak E., Seah C., 1954; Marquez-Monter H. et al., 1963; Dapunt O., 1970]. Одиако больше даииых о возникиовеиии этой патологии при повториых беремеииостях [Гоменюк И. П., 1971; Овчиниикова В. А., 1975; Kale B. V., 1970; Mitani J. et al., 1970; Curry S. L. et al., 1975].

А. А. Кирюхииа (1967), В. А. Овчииикова (1975), P. Correa и соавт. (1974), Y. Mitani и соавт. (1970), L. L. Villegas (1973) иаблюдали более частое развитие хориоэпителиомы после пузыриого заиоса у повториобеременииых и, особеино, миогорожавших жеищии. В иаблюдеииях K. D. Bagshawe (1969) первоберемеииые женщииы составили значительиую часть больиых, у которых прогрессироваиие трофобластической болезии происходило после удаления пузырного заиоса. В иаших иаблюде-

ниях у первобеременных женщин после эвакуации пузырного заноса различие в частоте прогрессирования трофобластической болезни и выздоровления было незначительным. В табл. 3 приведены данные о частоте различных форм трофобластической болезни в зависимости от числа предшествовавших беременностей.

Из табл. 3 следует, что пузырный занос возникает преимущественно при первой беременности, такое же положение и при деструирующем пузырном заносе; повышение частоты заболевания отмечено также после четвертой и последующих беременностей. По нашим наблюдениям, после удаления пузырного заноса из больных, имевших четыре беременности и меньше, прогрессирование заболевания отмечено у 36,1%, а из тех, кто имел свыше четырех беременностей — у 48,3%.

Связь трофобластической болезни с менструальной и репродуктивной функцией организма и характер предшествовавшей беременности. В литературе имеются сведения о нарушениях менструальной и понижении детородной функции у больных с трофобластическими опухолями матки. И. П. Гоменюк (1971) и Г. Г. Ермакова (1961) связывают это с дисгормональными нарушениями функции яичников, В. А. Овчинникова (1975) и S. L. Curry и соавт. (1975) подобных нарушений не выявили. При изучении гинекологического анамнеза наблюдавшихся больных, проведенном А. В. Калининым, было установлено, что в возрасте до 12 лет менструальный цикл установился у 17,6% больных, от 13 до 15 лет — у 66%, в 16—17 лет — у 13,5% и в возрасте старше 18 лет — у 2,9%, т. е. несвоевременное начало менструальной функции (раннее — до 12 лет и позднее — после 16 лет) отмечено у 34% больных. Раннее и позднее менархе встретилось почти в одинаковом проценте случаев. До наступления беременности, закончившейся развитием пузырного заноса, у 6,4% больных отмечались нарушения менструального цикла.

При изучении особенностей менструальной функции у больных с различными исходами заболевания после удаления пузырного заноса установлено, что прогрессирование трофобластической болезни происходило чаще у больных с поздним менархе (53,7%), по сравнению с больными, у которых оно наступало своевременно и рано. На основании этих данных мы пришли к заключению, что возникновение пузырного заноса у женщин, у которых

Таблица 3

Частота (в процентах) различных форм трофобластической болезни в зависимости от числа предшествовавших беременностей

Число беременностей	Собственные данные			P. G. Wei, 1963		G. Mitani и соавт. (1966)		
	П.З.	Д.П.З	ХЭ	Д.П.З.	ХЭ	П.З.	Д.П.З.	ХЭ
0							1,9	
1	36,2	26,8	8,6	33,3	7,7	24,5	15,4	
2	9	8,9	16,4	14,3	15,4	24	3,9	
3	12	12,5	10	9,5	19,2			
4	13,5	8,9	14,3	14,3	23,1		19,2	24
5	11,5	1,8	10	9,5	11,5	18,9	59,6	58,6
6	4,9	7,1	11,4		3,9			
7	2	5,4	3,6	19,1	19,2			
Свыше 7	11	28,6	25,7					

Примечание. П.З. — пузырный занос; Д.П.З. — деструирующий пузырный занос; ХЭ — хорионэпителиома.

менструации появились поздно — в возрасте 16 лет и старше, является прогностически неблагоприятным признаком, так как у них чаще развиваются злокачественные формы трофобластической болезни.

В настоящее время имеется довольно много работ, в которых отмечается влияние исхода предшествующей беременности на клиническое течение заболевания у больных со злокачественными формами трофобластических опухолей матки [Давиденко А. А., 1973; Нечаева И. Д., Дильман В. М., 1976; Bagschawe K. D., 1976, и др.]. Подобных исследований при пузырном заносе мы в литературе не встретили. В наших наблюдениях пузырному заносу наиболее часто предшествовали аборты — у 39,9% больных (искусственные — у 31,3%, самопроизвольные — у 8,6%), роды — у 24% больных, внематочная беременность — у 0,5% (2 больные).

При изучении влияния исхода предшествовавшей беременности на клиническое течение заболевания после удаления пузырного заноса установлено, что при завершении беременности родами злокачественные опухоли трофобласта развились у 53,1% больных. В тех же случаях, когда пузырному заносу предшествовали аборты, прогрессирование заболевания наблюдалось у 35,4% больных. Таким образом, злокачественные формы трофобластической болезни чаще развивались у больных, у которых пузырному заносу предшествовали роды.

Таблица 4

Частота (в процентах) различных исходов беременности, предшествовавшей хорионэпителиоме

Авторы	Исход предшествовавшей беременности			
	пузырный занос	аборт	роды	эктопическая беременность	неизвестен
Отечественные	45,8	29,2	17,3	0,7	7
Стран Европы	49	28,7	19,8	0,7	1,8
Стран Азии	61,1	30,7	7,1	0,1	1,0

При деструирующем пузырном заносе, по нашим данным, чаще всего заболеванию предшествовали аборты — у 67,6% больных (самопроизвольные — у 6,1%), роды наблюдались у 30,3% женщин. Хорионэпителиома чаще всего развивается после пузырного заноса, но может возникнуть и после абортов, родов, внематочной беременности. При анализе данных литературы [Новикова Л. А., Григорова Т. М., 1968] установлено, что частота того или иного исхода беременности, предшествовавшей хорионэпителиоме, была следующей (табл. 4).

Из приведенных данных видно, что у больных в европейских странах, хорионэпителиома чаще всего возникает после родов, чем в странах Азии, но повсеместно это заболевание чаще наблюдается у больных, перенесших пузырный занос. В последующих публикациях, посвященных хорионэпителиоме, приводятся подобные же соотношения.

И. Д. Нечаевой и В. М. Дильман (1976) при анализе результатов наблюдений за 145 больными трофобластической болезнью отмечена существенная особенность данного заболевания, которая подтверждена в наших наблюдениях, значительно больших по численности: у больных с более злокачественными формами опухолей трофобласта им чаще всего предшествуют роды. Следовательно, наличие родов, предшествующих развитию трофобластических опухолей, следует считать неблагоприятным прогностическим фактором.

ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД

При трофобластической болезни для установления прогноза заболевания определенное значение имеет длительность скрытого, или так называемого латентного

периода, время от окончания последней беременности до предполагаемого возникновения заболевания. В связи с тем что точно установить начало развития трофобластической опухоли не представляется возможным, продолжительность латентного периода является до некоторой степени условной. Поскольку в большинстве случаев первым симптомом трофобластических опухолей являются кровотечения из половых органов, отсчет латентного периода ведут от момента окончания или прерывания последней беременности до момента возникновения первых кровянистых выделений.

Часто латентный период отсутствует. Отмечены случаи очень длительного латентного периода, исчисляемого годами, но нередко клинические признаки заболевания появляются в течение 3—4 мес.

И. Д. Нечаева и В. М. Дильман (1976) обоснованно подчеркивают, что важно не просто установить наличие латентного периода различной продолжительности, а определить его значение для прогноза заболевания. А. В. Семеновским (1974) на материалах Научно-исследовательского института онкологии им. Н. Н. Петрова было отмечено, что у 76,7% больных с пузырным заносом длительность латентного периода не превышала 2 мес, а у 69,3% больных с хорионэпителиомой матки этот период оказался равным 4 мес, т. е. был в 2 раза длиннее.

СИМПТОМАТИКА

К настоящему времени клинические проявления трофобластической болезни изучены достаточно подробно. У большинства больных первые признаки заболевания обусловлены поражением первичного очага — матки.

При всех формах трофобластической болезни наиболее часто встречающимся симптомом почти всегда является кровотечение из половых путей. Кровотечение возникает из распадающейся опухоли первичного очага, расположенного в матке, или из метастических очагов во влагалище. Характер кровянистых выделений из половых органов различен, так же как и время их появления по отношению к исходу предшествующей беременности или к менструальному периоду. Непрекращающиеся кровянистые выделения после удаления пузырного заноса особенно характерны для деструирующего пузырного заноса и хорионэпителиомы, развивающейся из пузырного заноса. К менее распространенным признакам заболевания отно-

сятся боли внизу живота различного характера, которые объясняются наличием опухолевых масс в полости матки или в параметральной клетчатке, приводящих к сдавлению магистральных сосудов и нервных стволов. Острые приступообразные боли в животе могут быть обусловлены перфорацией матки или угрозой ее разрыва, перекрутом ножки лютеиновой кисты яичника или ее разрывом. Подобные клинические проявления возникают также при расположении метастазов хорионэпителиомы в различных органах брюшной полости.

Длительные и обильные кровотечения из половых путей приводят к резко выраженной и стойкой анемии, которая обусловливает общую слабость больных. Обычно у таких больных, в частности с хорионэпителиомой, развивается кахексия, вследствие интоксикации организма продуктами распада опухоли. Подобное течение заболевания с перечисленными выше симптомами наиболее характерно для хорионэпителиомы, развившейся после родов.

Особенностью всех трофобластических опухолей является выраженная тенденция к метастазированию, что подтверждает целесообразность объединения их под общим названием «трофобластическая болезнь».

Склонность к метастазированию наиболее выражена при хорионэпителиоме, но свойственна и пузырному заносу, хотя и в значительно меньшей степени. Метастазирование обусловлено свойствами трофобластических клеток: способностью разрушать кровеносные сосуды (прежде всего матки), проникать в них, разноситься током крови и оседать в различных органах, в первую очередь в легких. Факт циркуляции в крови трофобластических элементов сам по себе не является доказательством злокачественности, так как при нормальной беременности и после родов эмболы трофобласта в сосудах легких обнаруживают у 43% и даже 80% женщин (по данным вскрытия) [Attwood H. D., Park W. W., 1961; Ring A. M. et al., 1972]. F. J. Jacobson и N. Enzer (1959) считают, что, вероятно, следует по-новому трактовать термин «метастазы» в отношении трофобластических опухолей.

Биологические свойства организма таковы, что после удаления пузырного заноса метастазы исчезают иногда без лечения. То же в некоторых случаях наблюдается и при деструирующем пузырном заносе [Novak E., Woodruff M., 1974]. В связи с этим была выдвинута концепция «доброкачественного метастазирования» [Ober N. B. et al., 1970].

Для трофобластических опухолей, особенно хорионэпителиомы, характерно множественное поражение метастазами различных органов, но чаще страдают легкие. По материалам W. W. Park, J. C. Lees (1950), E. Novak, C. S. Seah (1954), K. D. Bagshawe (1969), D. P. Goldstein и Berkowitz R. S. (1982), в частности по результатам 338 вскрытий при хорионэпителиоме установлено метастатическое поражение легких в 81% случаев, влагалища в 41%, головного мозга в 21,5%, печени в 16%, почек в 10%. По сводным данным, включающим наблюдения 23 авторов за 2456 больными, метастазы в легких зарегистрированы у 75%. По частоте поражения метастазами далее следуют влагалище и головной мозг. Печень, почки, кишечник, селезенка поражаются значительно реже.

Описаны также редкие локализации метастазов хорионэпителиомы: в сальник, молочную железу, костный мозг, кости. Мы также располагали подобными наблюдениями. Метастазы в десну описали Е. А. Снигуровская (1958), R. Hertz (1978), нижнюю челюсть — R. Thompson и соавт. (1951), скелетные мышцы — M. Natsume (1957), глаз — D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz (1982).

Из больных с трофобластической болезнью, находившихся под наблюдением в ВОНЦ АМН СССР, распространение опухоли за пределы матки отмечено у 46%, из них у 73,8% больных с хорионэпителиомой. У 42% больных с метастазами трофобластической болезни имелось множественное поражение различных органов.

Приведенные данные о частоте и локализации метастазов свидетельствуют о том, что основным путем метастазирования при трофобластических опухолях, в частности при хорионэпителиоме, является гематогенный.

В отношении времени и темпов развития метастазов трофобластической болезни существуют различные мнения. Одни авторы считают, что опухолевые клетки, занесенные в различные органы, не сразу дают рост. Другие полагают, что метастазы развиваются одновременно с первичным очагом в матке, доказательством чего является развитие метастатических очагов даже после ликвидации первичной опухоли в матке при выскабливании или после удаления матки. Время появления метастазов может варьировать в широких пределах и не всегда может быть установлено своевременно.

Метастазы выявляются преимущественно одновременно с прогрессивным ростом первичной опухоли в матке. Метастатическое поражение легких при хорионэпителиоме

у 37,7% иаблюдавшихся иами больиых, было устаиовлеио при реитгеиологическом исследоваиии в связи с выявлеиием первичиой опухоли в матке.

Другие авторы сообщают о появлении метастазов, особеиио в легких, вскоре после оперативного удалеиия первичного очага — хорионэпителиомы матки. H. Acosta-Sison (1957) иаблюдала появление метастазов в легких и во влагалище иа 4—10—15-й день после гистерэктомии. Мы также располагаем подобными наблюдеииями. В этих случаях, вероятио, метастатические опухоли уже существовали определенное время, а их клиническое и реитгенологическое проявлеиие совпало с моментом операции.

А. В. Семеиовский (1974) на материалах НИИ оикологии им. Н. И. Петрова МЗ СССР обиаружил тендеицию к увеличеиию числа больиых с метастазами в зависимости от увеличеиия длительиости симптомов заболевания. По его даиным при длительности существования симптомов до 9 мес метастазы при хориоиэпителиоме имелись почти у половииы больных, а при сроке 9—12 мес — у $^{3}/_{4}$. Следовательио, чем дольше существуют симптомы, тем выше вероятиость возникновения метастазов.

В табл. 5 приведеиы иаши даиные о появлении метастазов в сопоставлении с продолжительностью симптомов и с исходом предшествовавшей беремениости у 100 больных с хориоиэпителиомой матки.

Из приведеииых в таблице данных видио, что даже при иебольшой продолжительиости существоваиия симтомов заболеваиия, ие превышающей одного месяца, почти у $^{1}/_{3}$ больиых имелись метастазы. При этом хориоиэпителиома, возиикающая после родов или одиовременно с развитием плода отличается крайие высокой частотой метастазироваиия. Эти даиные еще раз свидетельствуют об особой злокачественности трофобластических опухолей.

Наряду с этим имеется иемало иаблюдеиий, в которых отмечеи длительиый латентиый период, особенно при развитии метастазов хориоэпителиомы после ранее переиесеииого пузыриого заноса. В этих случаях появлеиие метастазов объясияется озлокачествлением элемеитов трофобласта, раиее заиесенных в различные оргаиы. Описаиы случаи развития метастазов в легких через иесколько лет после удаления пузырного заноса [Bonner J., Tenner R., 1962; Goldstein D. C., Berkowitz R. S., 1982, и др.] и даже после удаления матки в связи с пузыриым заиосом [Metal O. P. et al., 1968; Lesipowitz M. et al., 1968; Ober W. B., 1971, и др.]. При быстром распространении процесса с

Таблица 5. Сопоставление исхода предшествовавшей беременности и продолжительности существования симптомов при выявленных метастазах хориоэпителиомы

Исход предшествовавшей беременности	Длительность симптомов в месяцах	Число больных			Локализация метастазов							
		всего	без метастазов	с метастазами	легкие	влагалище	параметрий	шейка матки	кишечник	почки	мозг	мочевой пузырь
Пузырный занос	До 1 мес	15	11	4	2*	3*	1					
	2—3 »	13	5	8	4	4*						
	4—6 »	5	2	3	1*		2*	1				
	7—12 мес	6	1	5	4*	2*	2*	1	1*		1*	
	12 и более	2		2	2*	2*						
Всего...		41	19	22	13	8	5	2	1		1	
Аборт	До 1 мес	2	2									
	2—3 »	12	4	8	6	6*						
	4—6 »	10	3	7	6*	3*	1	1				
	7—12 »	6	1	5	5*	2	2					
	12 и более	3	1	2	2*	2		1	1	1	1	
	Неизвестно	6	2	4	2	2						
Всего...		39	13	26	21*	15	3	2	1	1	1	
Роды	До 1	5	2	3	3*	2						
	2—3	6		6	5*	1	1	2		1	1	1
	4—6	4		4	4*	2				1	1*	
	7—12	5		5	3		1				1	
Всего...		20	2	18	15	5	2	2		2	3	1
Итого...		100	34	66	49	28	10	6	2	3	5	1

* Множественная локализация метастазов.

с образованием отдаленных метастазов клиническая картина заболевания иногда зависит от поражения того или иного органа.

В связи с возможностью развития метастазов при трофобластической болезни необходимы настороженность врачей и тщательное обследование больных, а также динамическое наблюдение для своевременного распознавания метастазов и применения адекватного лечения.

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

Чаще всего пузырный занос проявляется в виде маточного кровотечения и напоминает самопроизвольный аборт, больных направляют в гинекологическое отделение и производят им выскабливание матки. Иногда при казалось бы нормальном развитии беременности у женщин, не желающих сохранять беременность, пузырный занос удаляют при выскабливании матки и, таким образом, он является случайной находкой. Из 409 обследованных больных у 6,4% диагноз пузырного заноса впервые был установлен во время медицинского аборта при макро- или микроскопическом исследовании материала, полученного при выскабливании матки.

При современных возможностях диагностики пузырный занос может быть распознан до эвакуации его из матки.

Клиническая картина при пузырных заносах не всегда отчетливо выражена. Как показали наши исследования, наиболее характерные симптомы пузырного заноса кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз, несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности. Особенности клинического течения пузырного заноса в зависимости от его гистологической структуры приведены в табл. 6.

Кровянистые выделения из половых путей встречаются у 80—100% больных и являются первым признаком заболевания [Овчинникова В. А., 1975; Apte S. M., 1975; Bruntsch V., Gallweier W. M., 1975]. У некоторых наблюдавшихся нами больных при непродолжительном латентном периоде начало кровотечения совпадало со сроком очередной менструации; у 67,7% больных латентный период продолжался менее 2 мес.

При пузырном заносе кровянистые выделения чаще всего напоминают таковые при прервавшейся беремен-

Таблица 6

Клиническое течение пузырного заноса в зависимости от его гистологической формы

Гистологическая форма пузырного заноса	Число больных	Бессимптомное течение	Латентный период, мес				Кровотечение	Боли внизу живота	Токсикоз		Размеры матки			Лютеиновые кисты яичников
			до 1	до 2	до 3	свыше 3			ранний	поздний	соответствовали сроку беременности	не соответствовали сроку беременности		
												больше	меньше	
Простой пузырный занос	170	7,7	9,9	52	29,6	8,6	87,1	15,9	17,7	2,9	20	59,3	20,7	21,2
Пузырный занос с пролиферацией эпителия	140	5,7	5,3	66,4	22,9	5,3	94,2	12,1	18,6	3,6	25,4	66,7	7,9	21,4
Пузырный занос с пролиферацией и полиморфизмом эпителия	99	5,1	10,9	60,9	22,8	5,4	92,9	17,2	20,2	4	28,6	57,1	14,8	20,2

ности, в связи с чем ошибочный диагноз был установлен 26,2% больным и проведено неоправданное лечение.

Второй, более редкий симптом — боли внизу живота различного характера. У некоторых больных они могут быть первым проявлением заболевания. Жалобы на боли внизу живота предъявляли 14,8% наблюдавшихся нами больных, у 14 (3,4%) из них они были первым симптомом заболевания.

Клиническое течение пузырного заноса у 10—35% больных осложняется токсикозом [Беккер С. М., 1975; Bagshawe K. D., 1969; Hertz R., 1978]. У 22% наблюдавшихся нами больных пузырный занос сопровождался симптомами токсикоза. Как правило, симптомы токсикоза исчезали в ближайшее время после удаления заноса. В наших исследованиях не установлено зависимости между возникновением токсикоза и злокачественным течением трофобластической болезни. В 50—86% случаев [Гоменюк И. П., 1971; Овчинникова В. А., 1975; Morrow С. P. et al., 1977, и др.] имеет место несоответствие предполагаемого срока беременности и действительных размеров матки. Чаще наблюдаются размеры матки больше ожидаемых в соответствии с задержкой менструации. В наблюдениях И. П. Гоменюк размеры матки больше ожидаемых отмечены у 76,4% больных, меньше — у 9,2%, у остальных больных размеры матки соответствовали сроку задержки менструации. Результаты, полученные другими авторами, аналогичны приведенным выше данным. В некоторых сообщениях указывается, что злокачественные формы трофобластических опухолей чаще возникают у больных, у которых размеры матки были больше предполагаемых по сроку беременности [Curry S. L. et al., 1975; Hertz R., 1978; Morrow С. P. et al., 1977; Twiggs L. В. et al., 1979; Longfu X. et al., 1980]. До удаления пузырного заноса нам были известны размеры матки у 329 больных. Величина матки соответствовала сроку беременности у 23,7% больных, была больше предполагаемого срока у 61,4%, у остальных была меньше этого срока. Следует отметить, что размеры матки были больше, чем при сроке предполагаемой беременности у большинства больных с пузырным заносом, у которых отмечался токсикоз. Изучение характера несоответствия величины матки сроку задержки менструации показало, что у больных с пузырным заносом, имевших размеры матки менее ожидаемых по сроку задержки менструации, реже наблюдалось прогрессирование заболевания. Злокачественное течение

трофобластической болезни чаще всего отмечено у больных с размерами матки больше ожидаемых по сроку беременности (44,1%). В связи с этим мы считаем несоответствие размеров матки (большие ее размеры) предполагаемому сроку беременности неблагоприятным прогностическим признаком пузырного заноса.

Образование лютеиновых кист яичников при трофобластической болезни встречается почти у 50% больных [Bagshawe K. D., 1969; Morrow C. P. et al., 1977; Hertz R., 1978, и др.]. Принято считать, что лютеиновые кисты яичников — вторичное явление, зависящее от гиперфункции передней доли гипофиза, вызванной действием гонадотропных гормонов. Об истинной частоте лютеиновых кист яичников судить довольно трудно, так как нет единых критериев в оценке патологических образований в области яичников, что затрудняет сравнение результатов, полученных разными исследователями. И. П. Гоменюк (1975) считает лютеиновыми кистами образования диаметром 4 см и более, В. В. Овчинникова (1975) — более 5 см, S. L. Curry и соавт. (1975) — более 8 см. Мы согласны с S. L. Curry в том, что лютеиновыми кистами следует считать увеличение яичников более чем до 8 см в диаметре.

По данным И. Д. Нечаевой и В. М. Дильмана, при удалении и гистологическом исследовании новообразований яичников небольших размеров нередко оказывается, что это фолликулярные кисты или поражения другого характера.

В наших наблюдениях у 30% больных в области яичников обнаружены кистозные образования, диаметр которых был более 5 см. Кисты яичников, превышающие 8 см в диаметре, обнаружены у 21% больных, при этом односторонние или, чаще, двусторонние опухоли достигали иногда больших размеров и заполняли почти всю брюшную полость. Опухоли плотноэластической консистенции напоминали доброкачественные скиррозные опухоли яичников.

Иногда лютеиновые кисты яичников появляются после удаления пузырного заноса, чаще всего в течение первых 2 нед. Г. Г. Ермакова отметила позднее возникновение лютеиновых кист при деструирующем пузырном заносе на 10—47-й день, а при хорионэпителиоме — на 50-й день. В наших наблюдениях не отмечено такой закономерности.

При сравнении частоты возникновения лютеиновых кист у больных с различными исходами заболевания

нами установлено, что из больных, имевших лютеиновые кисты яичников, прогрессирование заболевания наблюдалось у 49,4%, а из тех, у кого лютеиновых кист не было, только у 36,9%. Следовательно, наличие лютеиновых кист яичников у больных с пузырным заносом является неблагоприятным прогностическим признаком. И. П. Гоменюк (1971), K. D. Bagshawe (1969), C. P. Morrow (1977) и другие авторы указывают, что обратное развитие лютеиновых кист происходит преимущественно в течение 3 мес после эвакуации пузырного заноса.

В литературе обсуждался вопрос, при каком предполагаемом сроке беременности удаленный пузырный занос потенциально опаснее для возникновения опухолей в дальнейшем. C. P. Morrow и соавт. (1977) отметил, что чаще всего злокачественные опухоли трофобласта развивались у больных, у которых пузырный занос был удален при сроке беременности до 12 нед. У обследованных нами больных предполагаемый срок беременности, при котором удаляли пузырный занос, колебался от 5 до 31 нед. У больных с неблагоприятным исходом заболевания продолжительность беременности чаще бывает меньше, чем у выздоровевших. Однако полностью ориентироваться на этот признак нельзя, так как нередко срок беременности, при котором удаляют пузырный занос, зависит от желания женщины сохранить или прервать беременность, а также от того, что длительность латентного периода устанавливают довольно условно. Пузырный занос предшествует развитию деструирующего пузырного заноса и хорионэпителиомы до 8—10% случаев. Из 409 наблюдавшихся нами больных, перенесших пузырный занос, у 75 (18,3%) в разные сроки после его удаления возникли метастазы. Приведенные данные дают основание считать данную патологию истинной опухолью.

Некоторые исследователи [Гоменюк И. П., 1975; Herting A. T., Mansell, 1956] считают, что в качестве критерия возможности злокачественного течения заболевания можно использовать гистологическую форму пузырного заноса, отличающуюся различной степенью выраженности пролиферативных процессов в хориальном эпителии. Однако существует много работ, выполненных на значительном клиническом материале, в которых связь между гистологической формой пузырного заноса и прогнозом заболевания не установлена [Bagshawe K. D., 1969; Curry S. L. et al., 1975; Hertz R., 1978].

Проведенные нами исследования свидетельствуют о

Таблица 7

Частота (в процентах) прогрессирования трофобластической болезни в зависимости от гистологической формы пузырного заноса

Гистологическая форма пузырного заноса	Число больных	Пузырный занос с выздоровлением	Прогрессирование заболевания						
			метастазирующий пузырный занос	деструирующий пузырный занос		хориоэпителиома		неклассифицированная трофобластическая опухоль	
				без метастазов	с метастазами	без метастазов	с метастазами	без метастазов	с метастазами
Простой пузырный занос	170	60,6	5,3	7,7	1,8	7,0	7,0	8,0	2,9
Пузырный занос с пролиферацией эпителия	140	65,0	5,7	5	3,6	6,4	5,7	6,4	2,1
Пузырный занос с пролиферацией и полиморфизмом эпителия	99	53,5	9,1	5,1	4,0	11,1	8,1	7,1	2,0

том, что частота злокачественного течения заболевания после удаления пузырного заноса незначительно различалась у больных с различными гистологическими формами пузырного заноса (табл. 7). В связи с этим мы полагаем, что гистологическая форма пузырного заноса не может служить критерием для прогнозирования исхода заболевания.

В связи с этим представляется необходимым выделять среди больных, перенесших пузырный занос, тех женщин, у которых вероятность злокачественной трансформации наиболее высока. Таких лиц выявляют путем установления неблагоприятных прогностических признаков, так называемых факторов риска, т. е. различных анамнестических, клинических, лабораторных показателей, служащих фоном для развития злокачественных новообразований.

При пузырном заносе нами выявлены шесть неблагоприятных в прогностическом отношении клинических признаков, которые значительно чаще наблюдались у больных с прогрессированием заболевания, чем у больных, у которых отмечен благоприятный исход: 1) возраст больных более 40 лет; 2) позднее начало менструаций; 3) большое число беременностей; 4) завершение родами беременности, предшествовавшей пузырному заносу; 5) несоответствие размеров матки (большие размеры) предполагаемому сроку беременности; 6) наличие лютеиновых кист яичников. Было установлено также, что риск злокачественной трансформации пузырного заноса возрастает только у тех больных, у которых отмечены три и более из указанных признаков, а также сочетание таких признаков, как несоответствие размеров матки (большие размеры) предполагаемому сроку беременности и наличие лютеиновых кист яичников (табл. 8).

Из больных, у которых выявлены три неблагоприятных признака и более, прогрессирование заболевания наблюдалось у $55{,}9 \pm 4{,}6\%$, а из тех, у кого отмечено менее трех признаков — у $34{,}2 \pm 2{,}7\%$.

Повторные пузырные заносы. Повторные пузырные заносы изучены недостаточно из-за того, что это заболевание встречается редко. В литературе приводятся описания единичных случаев, даже в больших исследуемых группах больных пузырным заносом. Например, S. L. Curry и соавт. (1975) наблюдали повторное возникновение пузырного заноса только у 5 из 347 больных с этим заболеванием.

Таблица 8

Зависимость прогноза заболевания от наличия неблагоприятных прогностических признаков у больных с пузырным заносом

Прогноз трофобластической болезни	Число больных	Количестао признакоа у одной больной					
		0	1	2	3	4	5
Выздоровление	247	78	68	56	30	14	1
Прогрессирование заболевания	162	24	42	39	37	16	9
Процент прогрессирования заболевания	39,6	23,5	38,2	41,1	55,2	53,3	80

Количество пузырных заносов у одной женщины может быть значительным. M. Gitler и соавт. (1971) наблюдали больную, у которой 8 беременностей подряд закончились пузырным заносом. Повторение пузырного заноса у родственниц (у сестер) описал G. Smalbraak (1957); у каждой из двух сестер отмечено по четыре пузырных заноса, и одна из них умерла от хорионэпителиомы, возникшей после четвертого пузырного заноса.

Различают два вида повторного пузырного заноса: последовательные пузырные заносы, если они следуют один за другим при очередных беременностях, и чередующиеся пузырные заносы, когда в промежутке между ними наблюдаются другие исходы беременности. Последовательные пузырные заносы встречаются несравнимо чаще: по сводным данным литературы они составляют 87%. Если последовательный пузырный занос возникает сразу после первого, то в этом случае трудно отдифференцировать второй пузырный занос от злокачественных опухолей трофобласта, так как клиническая симптоматика сходна.

Повторные пузырные заносы уникальны с точки зрения изучения этиологии заболевания, так как наводят на мысль, что если у одной и той же женщины пузырные заносы возникали при беременностях от разных мужчин, то, вероятнее всего, главенствующая роль в патогенезе этого заболевания принадлежит женщине. В литературе мы встретили лишь одно сообщение подобного рода. H. Marquer-Monter и соавт. (1963) описали больную, которая будучи второй раз замужем перенесла два последовательных пузырных заноса при беременности от двух мужей.

Из наблюдавшихся нами больных у 33 было более чем

по одному пузырному заносу: у 26 — два, у 4 — три, у одной — 4 и у 2 — 6 пузырных заносов. Последовательные пузырные заносы возникли у 27 женщин, чередующиеся — у 6, причем в промежутках между пузырными заносами у двух женщин произошли роды, у одной были роды и самопроизвольный аборт, у остальных — самопроизвольные аборты.

Для изучения особенностей повторяющихся пузырных заносов мы сравнили свои наблюдения и данные литературы с результатами обследования больных, имевших по одному пузырному заносу, и установили следующее. Первый пузырный занос у больных с несколькими пузырными заносами возникал в более молодом возрасте, чем у больных, имевших по одному пузырному заносу (24 и 28 лет соответственно). Первобеременные среди больных с повторным пузырным заносом встречались чаще (49%), чем в сравниваемой группе (31%).

У больных с повторным пузырным заносом самопроизвольные выкидыши в анамнезе отмечались значительно чаще (у 49%), чем у больных с одним пузырным заносом (31%). Промежуток между пузырными заносами колебался от 5 мес до 18 лет, но наиболее часто пузырный занос возникал повторно в течение первого года. Следует особо подчеркнуть, что ни у одной из женщин, перенесших более двух пузырных заносов, не было родов.

Приведенные данные свидетельствуют о стойкости гормональной патологии и, как следствие, снижении репродуктивной функции у этих женщин.

S. J. Kim (1982) отмечает, что прогноз при повторных пузырных заносах неблагоприятный, так как у этих больных чаще наблюдается метастазирование в легкие.

Прогрессирование трофобластической болезни отмечено нами примерно у $^1/_4$ больных с повторными пузырными заносами, причем оно возникло у женщин, не получавших химиотерапию. Частота озлокачествления у больных с повторным пузырным заносом была такой же, как и у больных, перенесших по одному пузырному заносу. Следовательно, тактика ведения больных с повторным пузырным заносом, должна быть такой же, как и при одиночных пузырных заносах.

Внематочная локализация трофобластических опухолей встречается крайне редко. Grubisic к 1956 г. собрал в литературе 60 случаев хорионэпителиомы с локализацией вне матки (в основном в маточных трубах).

Известны описания пузырного заноса маточных труб

[Газов В. Т., 1970; Adli A. G., 1976; Correa P. et al., 1974]. Возникновению данной патологии предшествуют многократные выкидыши в разные сроки беременности. Мы располагаем тремя наблюдениями пузырного заноса маточной трубы, которые возникали у повторнобеременных с отягощенным акушерским анамнезом (большое количество абортов, внематочные беременности). Лечение ограничивалось операцией — удалением пораженной маточной трубы. Во всех случаях перед операцией был установлен диагноз «нарушенная внематочная беременность». Прогноз был благоприятным у всех больных.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Клинику прогрессирующей хорионэпителиомы классически сформулировал M. Sänger (1893): профузные маточные кровотечения, лихорадка, прогрессирующее увеличение матки и ее бугристая форма, быстро нарастающая тяжелая анемия и кахексия, определяемые метастазы, одышка, кашель. Вследствие быстрого распространения опухолевого процесса с образованием отдаленных метастазов клиническая картина нередко зависит от поражения того или иного органа. Однако у большинства больных первые признаки заболевания, которые часто остаются незамеченными, обусловлены поражением первичного очага — матки.

Все наши усилия должны быть направлены на раннюю диагностику заболевания.

В распознавании трофобластических опухолей, может быть, более, чем в диагностике других опухолей, важное значение имеют анамнестические данные. Для деструирующего пузырного заноса и хорионэпителиомы они неравнозначны, так как деструирующий пузырный занос всегда развивается на почве пузырного заноса, а хорионэпителиома, хотя ей приблизительно в 40% случаев предшествует пузырный занос, возникает также после абортов, родов и может развиваться во время беременности.

Одновременное развитие плода и пузырного заноса встречается нечасто. По данным Г. Г. Ермаковой, оно составило 5,6%. По мнению этого автора, при развивающейся беременности пузырный занос не склонен переходить в хорионэпителиому. Одновременное развитие хорионэпителиомы и пузырного заноса встретилось у 5 наблюдавшихся нами больных. Подобные единичные наблюдения описаны в литературе. H. Acosta-Sison (1954) обнару-

жила такое сочетание у 42% из 107 больных с хорионэпителиомой.

Прекращение кровянистых выделений из половых путей вскоре после удаления пузырного заноса и появление регулярных менструаций свидетельствует о благоприятном течении трофобластической болезни.

При злокачественном течении заболевания после эвакуации пузырного заноса обычно наблюдается триада симптомов: непрекращающиеся кровянистые выделения из распадающейся опухоли, субинволюция матки, стабилизация или нарастание уровня ХГ. Иногда определяются лютеиновые кисты яичников. Эти симптомы обусловливают типичную картину злокачественных трофобластических опухолей — хорионэпителиомы и деструирующего пузырного заноса, которые клинически разграничить почти невозможно.

После удаления пузырного заноса у 39,6% наблюдавшихся нами больных отмечалось злокачественное течение трофобластической болезни, у 18,3% возникли метастазы (такой высокий процент объясняется тем, что в ВОНЦ АМН СССР проводят лечение больных со злокачественными опухолями).

У обследованных нами больных кровянистые выделения прекратились в течение месяца после удаления пузырного заноса у 78,5% выздоравливающих больных, у 57,7% больных с метастазирующим пузырным заносом и только у 10% больных с неклассифицированной трофобластической опухолью.

Непрекращающиеся после удаления пузырного заноса кровянистые выделения отмечены у 32 больных (88,9%) с деструирующим пузырным заносом и у 27 (45%) больных с хорионэпителиомой, что в совокупности с другими симптомами обусловило необходимость удаления матки. Из приведенных данных следует, что длительные кровянистые выделения из половых путей после удаления пузырного заноса являются неблагоприятным прогностическим признаком.

Некоторые авторы подчеркивают, что размеры опухолевоизмененной матки могут косвенно указывать на форму трофобластической опухоли и что с увеличением размеров матки увеличивается удельный вес больных, имеющих метастазы. Нами установлено, что злокачественное течение трофобластической болезни наблюдалось у тех больных, у которых размеры матки после удаления пузырного заноса длительное время оставались большими или даже

увеличивались. Размеры матки, превышающие 12-недельную беременность, наблюдались у 45,5% больных деструирующим пузырным заносом с метастазами и у 23% — без метастазов, у 35,7% больных хорионэпителиомой матки с метастазами и у 25% — без метастазов.

При маленьких опухолевых узлах размеры матки не увеличены. При больших опухолях форма и консистенция матки зависят от их локализации. Чаще всего при двуручном исследовании, а также при осмотре и пальпации во время операции пораженная матка напоминает беременную матку. Иногда тот или иной участок оказывается болезненным вследствие близкого расположения очага опухоли к серозному покрову матки или даже прорастания его. При ограничении процесса пределами матки она сохраняет подвижность, отмечается растяжимость окружающих тканей, как при беременности. При прорастании опухоли в параметральную клетчатку определяется мягкий инфильтрат, часто болезненный. Из-за его мягкости границы нередко бывают расплывчатыми, иногда трудно определить даже очертания самой матки.

Изменение количественного содержания ХГ после удаления пузырного заноса в различных клинических группах больных происходило неравномерно. В группе больных с благоприятным исходом заболевания содержание ХГ достигало нормы в течение месяца у 38,5% и к концу 2-го месяца — у 82,5% женщин. В группе больных с пузырным заносом с метастазами нормальные цифры ХГ наблюдались в эти же сроки. При хорионэпителиоме снижение секреции ХГ до нормы происходило только у 27,7% больных к концу 2-го месяца.

При деструирующем пузырном заносе ни у одной больной до удаления матки уровень ХГ не достигал нормальных цифр.

Из больных с простым пузырным заносом без лютеиновых кист яичников уровень ХГ снижался до нормы в течение месяца у 45,9%, а к концу 2-го месяца — у 86,2%, а из больных, у которых были лютеиновые кисты, такое снижение произошло у 29,6% и 43,2% соответственно. Результаты наших исследований подтверждают данные Г. Г. Ермаковой о более медленном снижении экскреции ХГ при наличии лютеиновых кист после удаления пузырного заноса.

Ряд авторов [А. В. Семеновский, 1978; Bagshawe K. D., 1969] отмечают, что содержание ХГ отражает степень распространения опухолевого процесса. В серии наших

исследований было установлено, что после удаления пузырного заноса, уровень ХГ превышал 5000 ЕД у 51,7% больных с развившейся впоследствии хорионэпителиомой, у 58,3% больных с деструирующим пузырным заносом и только у 11,6% больных, которые выздоравливали. Следовательно, высокое содержание ХГ указывает на возможность дальнейшего неблагоприятного течения заболевания после удаления пузырного заноса. Тем не менее анализ данных о содержании ХГ всегда следует проводить с учетом других клинических признаков — размеров удаленного пузырного заноса, наличия лютеиновых кист яичников и др., отнесенных нами к числу неблагоприятных в прогностическом отношении.

Деструирующий пузырный занос развился в течение первого полугодия у 98,2%, а хорионэпителиома — у 64,4%. Только у одной больной с деструирующим пузырным заносом латентный период продолжался до 1 года. В целом при этой форме трофобластической болезни латентный период оказался в среднем в 2 раза короче, чем при хорионэпителиоме. При хорионэпителиоме при любом исходе предшествовавшей беременности латентный период отсутствовал почти у 60% больных. У 84,5% заболевание развилось в течение первого года после последней беременности. Особенно это характерно для больных, у которых предшествовавшая беременность закончилась пузырным заносом.

Наряду с этим известны случаи развития злокачественных форм трофобластической болезни спустя несколько лет после удаления пузырного заноса. J. A. Kirk (1965) приводит случай развития хорионэпителиомы в яичнике через 11 лет после гистерэктомии по поводу инвазивного пузырного заноса. В наших наблюдениях только у одной больной заболевание обнаружено через 13 лет после удаления пузырного заноса. K. A. Bagshawe (1969) также наблюдал возникновение хорионэпителиомы через 18 лет после удаления пузырного заноса.

Более длительный латентный период при хорионэпителиоме отмечается после абортов и родов. Из наблюдавшихся нами больных интервал между беременностью и заболеванием более 10 лет отмечен у 9 женщин, по данным W. W. Park и J. C. Lees (1950), такой латентный период был у 14 больных. Продолжительность латентного периода после родов может достигать 28 и 30 лет, описано даже развитие хорионэпителиомы через 41 год после последней беременности [Smalbraak J., 1957].

Кровянистые выделения из половых путей при хорионэпителиоме и деструирующем пузырном заносе неоднотипны. Как уже отмечалось, при развитии деструирующего пузырного заноса после удаления пузырного заноса кровянистые выделения не прекращаются.

Кровотечения различного характера могут возникать у больных трофобластической болезнью после предшествующей задержки менструаций. И. Д. Нечаева и В. М. Дильман (1976) отметили подобное течение заболевания у 49,6% больных, в наших наблюдениях получены практически аналогичные данные — у 47,3%.

При хорионэпителиоме кровянистые выделения из половых путей также неодинаковы и зависят от того, как завершилась предшествовавшая беременность. Кровотечение возникает иногда непосредственно после опорожнения матки: после пузырного заноса, искусственного либо самопроизвольного прерывания беременности в различные сроки или после родов. Как при деструирующем пузырном заносе, так и при хорионэпителиоме имеются наблюдения, когда кровянистые выделения, появившись в срок очередной менструации, переходят в кровотечение.

Приблизительно у 20% больных кровянистые выделения возникают после восстановления менструаций в межменструальном периоде.

В менопаузе хорионэпителиома также проявляется кровянистыми выделениями. Диагностика хорионэпителиомы при этом особенно трудна, так как врач в первую очередь думает о раке матки, и даже патологоанатомы зачастую затрудняются в постановке диагноза.

По характеру кровянистые выделения наблюдавшихся нами больных со злокачественными трофобластическими опухолями можно было объединить в четыре группы: I — длительные кровянистые выделения одинаковой интенсивности; II — кровянистые выделения, вначале незначительные, постепенно усиливавшиеся и закончившиеся кровотечением (у 44% больных с хорионэпителиомой и у 60% больных с деструирующим пузырным заносом); III — одномоментные сильные кровотечения (более характерны для хорионэпителиомы, возникшей после родов); IV — полностью прекратившиеся кровянистые выделения (наблюдались при хорионэпителиоме). О прекращении кровотечения после выскабливания матки у отдельных больных сообщают также И. Д. Нечаева и В. М. Дильман (1976).

Интенсивность кровотечений зависит как от локали-

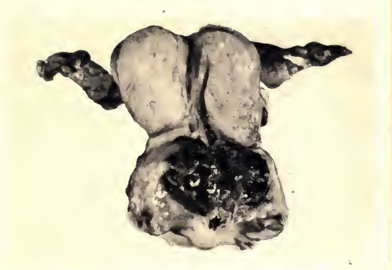


Рис. 8. Хорионэпителиома шейки матки. Опухоль больших размеров.

зации опухоли, так и от темпа ее роста. Основной локализацией трофобластических опухолей являются средние и верхние отделы матки, реже всего процесс начинается в шейке матки (рис. 8). Множественные очаги опухоли, включая и шейку матки, обнаруживаются у 8—10% больных. Кровянистые выделения отмечены и при интрамуральном расположении опухолевого узла хорионэпителиомы с сопутствующей гиперплазией эндометрия, развитие которой, по мнению ряда авторов, является реакцией на наводнение организма гонадотропными гормонами.

Мы наблюдали несколько больных хорионэпителиомой, у которых наблюдались прорастание опухоли матки в ткани малого таза и разрушение стенки мочевого пузыря. При этом ведущим симптомом заболевания были кровотечения из мочевого пузыря. Разрушение тканей матки растущей опухолью не только вызывает усиление кровотечения, для остановки которого у половины больных требуется срочное оперативное вмешательство, но и приводит к перфорации матки с развитием клинической картины острого живота.

При деструирующем пузырном заносе чаще (до 50% наблюдений) появляются обильные кровянистые выделения, требующие срочного оперативного вмешательства, но наблюдаются и незначительные кровянистые выделения.

При деструирующем пузырном заносе, склонном к быстрому местнодеструктивному росту, нередко — почти у 25% больных — возникает внутрибрюшное кровотечение.

Внутрибрюшное кровотечение вследствие разрыва матки опухолью при деструирующем пузырном заносе возникло у каждой четвертой из наблюдавшихся нами больных и отмечалось в 3 раза чаще, чем при хорионэпителиоме. Примерно такие же данные получены E. S. Taylor и W. Droegenueller (1962).

При выраженной картине внутрибрюшного кровотечения его источник часто устанавливают только во время лапаротомии. З. С. Максименко (1956) наблюдала разрыв матки при хорионэпителиоме, развившейся во время беременности. В редких случаях при разрушении маточной стенки, кровотечение не возникает вследствие спонтанной тампонады перфорационного отверстия, чаще всего большим сальником. Такие наблюдения описаны З. С. Максименко и соавт. (1962) при хорионэпителиоме и беременности, S. Rrawirohardjo и соавт. (1957) — при деструирующем пузырном заносе. Приведем собственное наблюдение.

Больная 38 лет нмела четыре беременностн: двое нормальных родов, два меднцннскнх аборта. Через 2 года после родов прн нскусственном прерыванни беременностн сроком 12 нед обнаружен пузырный занос. Спустя 8 мес после аборта появился кашель. При рентгеноскопин грудной клеткн обнаружены патологнческне изменення в легкнх. Проводнлось протнвотуберкулезное леченне, эффекта не получено. Прн обследованни в ВОНЦ АМН СССР днагностнрована трофобластнческая опухоль маткн с метастазамн в легких. ХГ в моче не определялся. В областн дна матки при тазовой ангиографнн обнаружен очаг трофобластической опухолн. После трех курсов комбнннрованной химиотерапин, которая не дала эффекта, больной произведена экстнрпацня маткн. Опухоль размером до 5 см прорастала дно матки. К опухолн ннтимно прнлежала сигмовндная кишка, стенка которой в области сопрнкосновення с опухолью была ннфнльтрнрована на протяженнн 7 см, снннебагрового цвета — имплантационный метастаз хорнонэпнтелномы в стенку кншкн. После операцин проведено пять курсов комбнннрованной химнотерапни, после чего прнзнакн заболевання нсчезлн. Больная здорова, находится под наблюденнем 5 лет.

Кровотечение и картина острого живота характерна для разрывов метастатических опухолей хорионэпителиомы, расположенных в различных органах брюшной полости. Проявления острого живота встречаются и при деструирующем пузырном заносе. T. N. Evans и соавт. (1965) описали случай кровотечения из метастаза, расположенного в стенке кишечника. Мы наблюдали больных с внутрибрюшным кровотечением при разрывах метастазов хорионэпителиомы матки в почке, печени, яичниках, ки-

шечнике и других органах. Приводим одно из наших наблюдений.

У больной 27 лет первая беременность закончилась медицинским абортом. Через 3 года после прерывания беременности при явлениях острого живота произведена лапаротомия. Во время операции обнаружены множественные распадающиеся опухолевые узлы в стенке тонкой кишки и брыжейке. Выполнена резекция 1 м тонкой кишки, кровоточащие участки брыжейки обшиты кетгутовыми лигатурами. После операции кишечное кровотечение периодически возобновлялось, развилась тяжелая анемия. При гистологическом исследовании опухоли обнаружена хорионэпителиома. Количество ХГ 40 000 ЕД, в легких множественные метастазы.

Наряду с общеукрепляющим лечением на 10-е сутки после операции начата химиотерапия — рубомицин малыми дозами (по 20 мг внутривенно через 2 дня), затем дозы рубомицина были увеличены, начали вводить метотрексат и винкристин. Самочувствие больной постепенно улучшалось. При тазовой ангиографии опухоли в области внутренних половых органов не обнаружено. После пяти курсов химиотерапии больная здорова. Находится под наблюдением в течение 2 лет.

Судя по клиническому течению заболевания, опухолевые клетки были занесены во внутренние органы во время выскабливания матки, когда был удален очаг хорионэпителиомы. Однако можно также предположить, что озлокачествление хориальных клеток беременности произошло без поражения матки. Это наблюдение демонстрирует нетипичное течение хорионэпителиомы: поражение отдаленного от матки органа — кишечника, что наблюдается редко и возможности современной терапии — излечение, казалось бы, безнадежной больной.

Анемия при трофобластических опухолях развивается не только из-за большой кровопотери, но и вследствие интоксикации организма продуктами распада опухоли. Это отмечают многие исследователи. Анемия у наблюдавшихся нами больных отмечена только при хорионэпителиоме, возникшей в конце беременности или после родов. Следует особо подчеркнуть, что в этих случаях заболевание имеет крайне злокачественное течение. Примером может служить одно из наших наблюдений.

У больной 24 лет первая беременность развивалась нормально, что подтверждено данными ультразвукового исследования, проведенного при сроке 32 нед. На 37-й неделе диагностирована гибель плода. Во время стимуляции родов возникло маточное кровотечение. После рождения мертвого плода произведено ручное отделение плаценты. После родоразрешения кровянистые выделения продолжались. Через месяц в связи с профузным кровотечением произведено выскабливание матки, во время которого обнаружена опухоль с участками некроза. При гистологическом исследовании диагностирована хорионэпителиома.

В легких множественные метастазы диаметром 0,1—1,5 см. Коли-

чество ХГ 50 000 ЕД. При поступлении в ВОНЦ АМН СССР состояние больной тяжелое: обильные кровянистые выделения из половых путей, анемия, одышка. Комбинированная химиотерапия дала лишь кратковременный неполный эффект: исчезли мелкие метастазы в легких, но через 1 мес отмечено увеличение оставшихся опухолевых очагов. Облучение грудной клетки также не дало эффекта. Смерть больной наступила от разрыва метастазов в головном мозге через 4 мес после родоразрешения и 3 мес от начала лечения.

Наряду с кровотечением из половых путей или в промежутках между кровотечениями при хорионэпителиоме матки наблюдаются выделения серозного характера, а позднее — гнойные. Особенно часто упоминания о возникновении пиометры, которая осложнилась развитием сепсиса, можно встретить в работах прошлых лет. Однако несмотря на успехи антибактериальной терапии и общеукрепляющего лечения, и в настоящее время не всегда удается предотвратить развитие сепсиса [Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982, и др.]. При большом распространении опухолевого процесса может развиться кахексия.

Вторым по частоте симптомом при трофобластических опухолях матки являются боли внизу живота и в поясничной области. Как показали наши исследования, частота этого симптома при деструирующем пузырном заносе и хорионэпителиоме неодинакова. При деструирующем пузырном заносе 75% больных жаловались на боли внизу живота, а при хорионэпителиоме этот симптом отмечен у 43,5% больных. Возникновение болей связано не только со сдавлением нервных стволов опухолевыми узлами, но и с растяжением стенки матки и разрушением ее до брюшинного покрова.

Для деструирующего пузырного заноса характерен быстро нарастающий болевой синдром, который отмечен у 62% больных. У 37% больных боли были вызваны угрозой разрыва матки, а у остальных — разрывом матки. При хорионэпителиоме такой характер болей отмечен лишь у 18% больных.

Как при деструирующем пузырном заносе, так и при хорионэпителиоме больных беспокоят преимущественно непостоянные боли внизу живота ноющего характера, иногда иррадиирующие в нижние конечности. Боли внизу живота могут быть обусловлены прорастанием опухоли за пределы матки, а также наличием метастазов, расположенных в параметральной клетчатке. Приводим одно из наших наблюдений.

Больная 41 года, менструации с 14 лет, без особенностей. Имела девять беременностей: трое родов, шесть абортов. После 5-недельной за-

держки менструации начались кровянистые выделения из половых путей. При гинекологическом обследовании обнаружено увеличение размеров матки больше срока предполагаемой беременности (до 10—11-недельной беременности). Через неделю в связи с усилением кровотечения с диагнозом «неполный выкидыш» произведено выскабливание матки, гистологическое исследование соскоба не производилось. Кровянистые выделения продолжались, несмотря на консервативное лечение. Через $1^1/_2$ мес произведено повторное выскабливание матки, гистологическое заключение: пузырный занос с полиморфизмом хориального эпителия. Больная госпитализирована в ВОНЦ АМН СССР. Предъявляла жалобы на кровотечения, боли внизу живота справа.

Данные гинекологического исследования: цианоз слизистых оболочек влагалища и шейки матки. Тело матки увеличено соответственно 7—8-недельной беременности. В правом параметрии пальпируется мягкое опухолевидное образование без четких контуров. Произведена рентгенография легких: в нижних отделах легких определены множественные метастазы диаметром 0,5—1,5 см. При тазовой ангиографии обнаружена картина трофобластической опухоли матки с выраженными артериовенозными фистулами, метастаз в правом параметрии. Титр ХГ 30 000 ЕД. В связи с усилением кровотечения и угрозой разрыва матки больной произведена экстирпация матки. Обнаружена увеличенная матка — до 10 см в диаметре, в области правого параметрия участок рыхлой сероватой ткани размером $3,5 \times 5 \times 2$ см располагался частично в толще боковой стенки шейки и тела матки. При микроскопическом исследовании в теле и шейке матки и опухоли параметрия обнаружены некротизированные ворсины хориона, пласты хориального эпителия, поражение венозных сосудов. Заключение: деструирующий пузырный занос с переходом на шейку матки и параметральную клетчатку справа. Проведенная в послеоперационном периоде химиотерапия оказалась эффективной. Метастазы в легких исчезли после двух курсов лечения дактиномицином. Находится под наблюдением в течение 10 лет.

Приведенное наблюдение является свидетельством того, что по клиническим признакам может быть заподозрено неблагоприятное течение трофобластической болезни после пузырного заноса: возраст больной свыше 40 лет, большое число беременностей, раннее появление кровянистых выделений, размеры матки больше срока предполагаемой беременности.

Грубой ошибкой врачей было то, что не произведено гистологическое исследование материала, полученного при первом выскабливании матки. Быстрое усиление кровотечения при неадекватном лечении вызвало необходимость проведения повторной ревизии полости матки. Диагноз трофобластической опухоли поставлен уже при наличии распространенного опухолевого процесса.

Боли в поясничной области с иррадиацией и без нее могут быть обусловлены также разрушением костной ткани опухолью, что при хорионэпителиоме, однако, наблюдается крайне редко. Мы располагаем подобным наблюдением: отмечены метастазы хорионэпителиомы в пояс-

ничных позвонках без каких-либо других метастазов. Отметим, что прогноз у таких больных плохой, так как костные метастазы не поддаются лечению.

Несколько реже при хорионэпителиоме встречаются тошнота и рвота, которые могут быть вызваны опухолевым поражением желудочно-кишечного тракта, печени, но могут быть также проявлением общей интоксикации организма. Обычно общее состояние больных остается вполне удовлетворительным, несмотря на метастатическое поражение. Интоксикация при хорионэпителиоме чаще наблюдается у больных, у которых имеются первичная опухоль матки и множественные метастазы. Приводим одно из наших наблюдений.

Больная 26 лет поступила во ВОНЦ АМН СССР с диагнозом: хорионэпителиома матки. Половая жизнь с 19 лет. Имела 14 беременностей: 2 нормальных родов и 12 медицинских абортов. Год назад через 3 мес после очередного аборта при рентгенологическом исследовании легких обнаружено затемнение в верхней доле правого легкого. Проводилось противотуберкулезное лечение без бактериологического и иммунологического подтверждения диагноза. Восемь месяцев назад произведен последний, 12-й, аборт, после которого кровянистые выделения не прекратились. Трижды производились выскабливания матки с диагнозом плацентарный полип, но гистологическое исследование произведено лишь после последнего выскабливания. Данные исследования получены врачом только через 3 мес. Диагноз: хорионэпителиома.

Больная истощена, бледна, предъявляет жалобы на головокружение, тошноту, рвоту, боли внизу живота. При гинекологическом исследовании: матка увеличена соответственно сроку беременности 9—10 нед, неравномерной консистенции, асимметричная, болезненная. Придатки не увеличены. Выделения серозно-гнойные с гнилостным запахом, обильные. В полости малого таза опухолевых инфильтратов не обнаружено. Анализ крови: Hb 13 ед., лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево. В моче содержание ХГ больше 5000 ЕД. При рентгенографии в легких обнаружены множественные мелкие метастазы. В связи с некрозом опухоли произведена экстирпация матки. Обнаружены опухоль больших размеров, прорастающая до серозной оболочки, тотальный некроз опухоли.

В приведенном наблюдении были допущены грубые врачебные ошибки, которые привели к распространению опухолевого процесса и тяжелому общему состоянию больной: многократные выскабливания матки, длительное отсутствие гистологического заключения при подозрении на злокачественное заболевание, отсутствие рентгенологического контроля легких, исследования мочи на ХГ. По клиническим признакам врач должен был заподозрить возможность развития хорионэпителиомы: за короткий период половой жизни больная имела много беременностей, ей произведено много выскабливаний матки, у больной обнаружен патологический очаг в легком. У данной

больной при поступлении на лечение преобладали клинические признаки интоксикации организма и очень редкий в настоящее время признак хорионэпителиомы — гнойные выделения из половых путей с ихорозным запахом, свидетельствующим о некрозе опухоли.

При деструирующем пузырном заносе наблюдается довольно быстрое течение заболевания с клиническими признаками поражения матки: кровянистые выделения из половых путей, чаще обильные, а также боли внизу живота, преимущественно острые. Больным часто производят операции — удаление первичного очага опухоли, до развития симптомов интоксикации.

Теперь остановимся на хорионэпителиоме, не связанной с пузырным заносом. Хорионэпителиома после абортов возникает значительно реже, чем после пузырного заноса, и по статистическим данным, приведенным нами ранее, частота ее в среднем составляет 30%. Некоторые специалисты при разборе анамнестических данных подразделяют аборты, предшествовавшие развитию хорионэпителиомы, на искусственные и самопроизвольные, которые, по данным H. Uchida (1981), встречаются почти с одинаковой частотой (14 и 18%). По данным A. T. Hertig и соавт. (1956), самопроизвольные аборты составляют 10% от всех беременностей, причиной прерывания беременности авторы считают патологию плодного яйца, так как при гистологическом исследовании материала, полученного во время таких абортов, можно обнаружить элементы пузырного заноса.

H. Acosta-Sison считает, что при спонтанных абортах, особенно возникших в ранние сроки, возможно развитие опухоли сразу после оплодотворения яйцеклетки, без развития плодного яйца. По ее наблюдениям, в подобных случаях рост опухоли особенно злокачественный. По нашим наблюдениям, у большинства больных не производилось гистологическое исследование соскобов при абортах, поэтому невозможно точно определить время возникновения заболевания. Однако мы склонны считать, что у всех больных развитие хорионэпителиомы после предшествовавшей беременности симулировало «спонтанный аборт».

Клиника хорионэпителиомы, возникшей после абортов, отличается от проявлений опухоли, развившейся после пузырного заноса, только отсутствием лютеиновых кист яичников и тем, что чаще первым симптомом служат метастазы.

После беременности, закончившейся нормальными родами, хорионэпителиома встречается редко: приблизительно в 18% случаев в европейских странах и в 7% — в азиатских. На основании собственных наблюдений мы можем отметить, что хорионэпителиоме нередко предшествуют роды при первой беременности. При этом заболевание отличается высокой злокачественностью, которая проявляется быстрым распадом опухоли в матке, профузными кровотечениями, быстрым и обширным метастазированием. В связи с быстро нарастающей интоксикацией ухудшается состояние больной, а применяемая химиотерапия не дает эффекта.

Еще реже встречается хорионэпителиома, развивающаяся во время беременности. По сведениям A. Schuster (1952), подобные наблюдения составляют 0,5% от всех случаев хорионэпителиомы. По данным литературы, хорионэпителиома обычно проявляется при 4—6-месячной беременности, реже — при доношенной беременности.

Некоторые авторы склонны считать, что клиническая картина при хорионэпителиоме, развившейся во время беременности, преимущественно характеризуется метастатическим поражением различных органов, чаще всего влагалища. Из анализа наших наблюдений следует, что при хорионэпителиоме, развившейся одновременно с плодом, почти у всех больных наряду с проявлениями заболевания наблюдались и преждевременные роды мертвым плодом. В подобных ситуациях возникало кровотечение, которое ошибочно расценивали как преждевременную отслойку плаценты. Если бы в этих случаях производили гистологическое исследование плаценты, то у большинства больных диагноз хорионэпителиомы устанавливали бы в момент родоразрешения.

Возникает хорионэпителиома и после внематочной беременности. В литературе обсуждался вопрос, повышен ли риск развития этого заболевания после трубной беременности. В работах прошлых лет приводились цифры от 0 до 3%. Исследование M. Z. Bbrow и H. G. Bell (1962) не подтвердило эти предположения, так как авторы не обнаружили развития хорионэпителиомы ни у одной из 905 женщин с эктопической беременностью. Мы наблюдали развитие трофобластических опухолей в маточной трубе у 11 больных: у 3 из них диагностирован пузырный занос, у остальных — хорионэпителиома. Диагноз хорионэпителиомы во всех случаях установлен только при гистологическом исследовании удаленной трубы. Судить об ис-

тинной частоте этого вида патологии невозможно, так как не во всех случаях трубной беременности производится гистологическое исследование удаленного препарата.

Хорионэпителиома яичника, развитие которой связано с беременностью, наблюдается крайне редко, так же как и развитие метастазов в этом органе. Клиническое течение хорионэпителиомы, возникшей в маточной трубе или яичнике не отличается от проявлений хорионэпителиомы матки. Неблагоприятный исход заболевания при внематочной локализации первичной опухоли обусловлен, на наш взгляд, поздней диагностикой. Во всех наших наблюдениях поводом для удаления опухоли явился разрыв пораженного органа.

В ряде случаев, несмотря на выраженные проявления трофобластической болезни (кровянистые выделения из половых путей, повышенный уровень ХГ, отдаленные метастазы), при ревизии матки трофобластическая опухоль в ней не обнаруживается. Первичная трофобластическая опухоль в матке, по данным K. D. Bagshowe (1969), отсутствовала у 10% больных, по данным Acosta-Sison H. (1956), примерно у 30%. Другие авторы [Curry S. L., 1975; Goldstein, Berkowitz, 1982] также не у всех больных обнаруживают признаки трофобластической болезни при исследовании материала, полученного при выскабливании матки, или удаленного органа. В связи с этим пока не решен вопрос, имеется ли в этих случаях эктопическая трофобластическая опухоль или трофобластическая опухоль матки с метастазами. Существуют предположения, что отсутствие первичного очага в матке обусловлено регрессом первичной опухоли после метастазирования. Согласно другому мнению в этих случаях опухоль удалена при выскабливании матки, родах, абортах, но озлокачествленные элементы трофобласта депортировались с током крови за пределы матки.

В повседневной врачебной практике при обнаружении трофобластической опухоли вне матки во всех случаях необходимо провести обследование больной для установления возможного поражения матки и метастатических очагов в различных органах.

Таким образом, злокачественные формы трофобластической болезни могут возникнуть спустя много лет после беременности с любым исходом и проявиться симптомами поражения как матки, так и других органов и тканей.

МЕТАСТАЗЫ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Во время нормальной беременности происходит эмболия элементами трофобласта различных органов, чаще всего, в легких: в 43,6—52,2% [Bardwill W. W., Toy B. L., 1956; Attwood H. D. и Park W. W., 1961]. H. D. Attwood и W. W. Park (1961) по данным вскрытий установили, что у 87,5% женщин, умерших от эклампсии во время родов, произошла эмболизация легких трофобластическими клетками. Обычно трофобластические эмболы существуют около 3 дней, а затем подвергаются лизису. При беременностях, осложнившихся развитием трофобластических опухолей, частота метастазирования повышается вследствие разрушения сосудистых стенок и увеличения количества циркулирующих в крови опухолевых клеток. Сокращение матки при эвакуации пузырного заноса, плода в родах и при абортах, а также все манипуляции при трофобластических опухолях — гинекологические осмотры больной, выскабливание и удаление матки, способствуют поступлению опухолевых клеток из очага поражения в кровеносное русло.

Метастазы в легких. При трофобластических опухолях матки наиболее частой локализацией метастазов являются легкие. Метастазирование в легкие чаще отмечается у больных, у которых развитию хорионэпителиомы предшествовали аборты, — у 43% наблюдавшихся нами больных, что мы связываем с многократными выскабливаниями матки.

Основным методом диагностики метастазов опухолей трофобласта в легких является рентгенологическое исследование. Симптомы поражения легких связаны с особенностями расположения и распространения метастатических очагов в них. Довольно часто отмечается несоответствие между поражением легочной ткани и его клиническими проявлениями. Метастатическое поражение легких у 55% наблюдавшихся нами больных ничем не проявлялось. При изучении рентгенологических данных установлено, что у большинства больных множественные метастатические очаги располагались в периферических отделах легких и не превышали 2 см в диаметре. При сопоставлении клинических проявлений метастазов трофобластических опухолей матки в легких и рентгенологических характеристик поражения легочной ткани, проведенном В. В. Бариновым (1977) по материалам ВОНЦ АМН СССР, выявлены данные, которые представлены в табл. 9.

Таблица 9

Частота (в процентах) клинических проявлений метастазов трофобластических опухолей матки в легких в зависимости от степени поражения легочной ткани

Жалобы больной	Рентгенологические характеристики метастатического поражения легких		
	солитарное	единичное	множественное
Одышка	42	40	54,4
Кровохарканье	3,2	10,5	24
Кашель	13	13,2	17
Боли в грудной клетке	6,5	26,6	19,5

Сопоставление симптомов заболевания с данными рентгенологического исследования легких показывает, что клинические проявления метастатического поражения обусловлены не только количеством метастазов (единичные или множественные), но и объемом поражений ткани легкого.

Основным симптомом при поражении легких является одышка. Иногда отмечают также другие признаки легочной недостаточности, например цианоз кожи и слизистых оболочек в области носогубного треугольника. Этот симптом преобладает у больных с множественным поражением легочной ткани опухолью, причем метастазы могут достигать больших размеров.

У больных с метастазами опухолей трофобласта в легких нередко появляется кашель, вначале сухой, возникающий при резких вдохах, иногда в покое. Наиболее характерным признаком является кровохарканье. Оно иногда встречается в сочетании с одышкой и болями в грудной клетке, что свидетельствует о множественном и массивном поражении легочной ткани. Чаще всего подобная клиническая картина встречается при хорионэпителиоме, развившейся после родов. Сочетание всех перечисленных признаков с симптомами поражения матки (ее большие размеры, кровянистые выделения из половых путей, особенно после родов) позволяет распознать заболевание до рентгенологического исследования легких.

Боли в грудной клетке иногда носят острый характер и также часто сопровождаются одышкой. Они обусловлены либо расположением больших опухолевых узлов вблизи магистральных сосудов и нервов, либо перифокальным воспалением легочной ткани, либо накоплением геморрагической жидкости в плевральной полости. Уточнить при-

чину таких болей можно только с помощью рентгенологического исследования, так как аускультативные данные неинформативны: даже при обширных метастатических поражениях выпот в плевральной полости обычно незначительный, и не всегда его присутствие можно установить при перкуссии грудной клетки. Скопление геморрагической жидкости встречается редко, мы наблюдали его только при множественном поражении легких — у 8,3% больных. Другие авторы также считают скопление геморрагической жидкости редким осложнением трофобластической болезни [Bagschawe K. D., 1969; Goldstein R. S., Berkowitz R. S., 1982].

Как указывалось выше, легочные метастазы проявляются чаще всего одновременно с симптомами поражения матки, иногда вскоре после установления диагноза заболевания или после удаления матки. У некоторых больных симптомы поражения легких являются первым проявлением трофобластической болезни. Такое течение заболевания наблюдалось нами у 16 больных.

При торакотомии или на вскрытии метастазы в легких представляют собой рыхлую опухоль с участками кровоизлияний и сгустков крови. При сравнении рентгенологических данных и результатов вскрытия Seong-Hung Chao (1962) установлено, что при метастазах вначале происходят тромбоз легочных сосудов трофобластическими клетками и клеточная инфильтрация, а затем некроз окружающей ткани, иногда с образованием полостей.

О темпах роста метастазов судить трудно, так как больные редко находятся под длительным наблюдением без лечения. Нами прослежен рост метастазов у некоторых больных в процессе химиотерапии, но, возможно, в этих случаях лечение все же замедляло рост. При этом было отмечено, что даже при отсутствии полного эффекта от терапии рост метастазов замедляется.

У ряда больных наблюдались некроз легочной ткани в зоне метастазов с образованием полостей, перифокальное воспаление, что свидетельствовало о неэффективности проводимого лечения. В этих случаях клинические симптомы легочно-сердечной недостаточности быстро нарастали и были ведущими в клинической картине заболевания.

Изредка при хорионэпителиоме может возникнуть эмболия, вызванная закупоркой просвета сосудов опухолевыми клетками или вторичными тромбами без инвазии опухоли в паренхиму сосудистой стенки. K. D. Bagshawe

(1969) наблюдал больную, у которой во время беременности появились признаки тромбоэмболии легочных сосудов. После выздоровления у больной в течение 2 лет сохранялся повышенный уровень ХГ в моче и через 6 лет были обнаружены множественные метастазы в легких, затем развилась сердечно-легочная недостаточность, от которой больная умерла.

При эмболии легочных сосудов опухолью нередко возникают изменения, которые при рентгенологическом исследовании расценивают как инфаркт легкого [Evans T. M. et al., 1965]. В остальных случаях клиническими проявлениями тромбоза легочных сосудов элементами трофобласта служат острое развитие болей в грудной клетке, одышка и другие симптомы сердечно-легочной недостаточности. В связи с этим у женщин репродуктивного возраста с клиническими признаками тромбоэмболии легочных сосудов K. D. Bagshawe рекомендует наряду с немедленной антикоагулянтной терапией проводить исследование содержания ХГ для исключения трофобластической болезни.

При подострой сердечно-легочной недостаточности иногда устанавливают диагноз воспаления легких, чаще всего — туберкулеза легких. Рентгенологическая картина в этих случаях неспецифична и не дает веских оснований для установления правильного диагноза. Ведущим исследованием у больной в подобных случаях является определение уровня ХГ.

Появление выпота в плевральных полостях с образованием гемоторакса обусловлено разрушением сосудов легких опухолью. Такое осложнение T. M. Evans и соавт. (1965) наблюдали у 24% из 45 больных. В наших наблюдениях, выпот в плевральную полость и гемоторакс наблюдались у 3,3% больных при множественных метастазах в легких, при этом течение заболевания было особенно тяжелым.

Наш опыт показывает, что у больных с одинаковыми клиническими проявлениями рентгенологические изменения легких при метастазах могут быть совершенно различными, а одинаковые рентгенологически определяемые изменения в легких клинически проявляются по-разному.

Метастазы во влагалище, вульве, шейке матки, яичниках, маточных трубах, мозге и других органах. Метастатическое поражение влагалища встречается у 30—35% больных с трофобластическими опухолями матки, причем у половины больных в сочетании с поражением легких. Воз-



Рис. 9. Метастаз хорионэпителиомы матки во влагалище.

никновение метастазов во влагалище связывают с ретроградным током крови, чему способствуют наличие большого количества венозных сосудов во внутренних половых органах, значительная ширина этих сосудов и отсутствие в них клапанов.

Основной локализацией метастазов является нижняя треть влагалища, область уретрального валика (рис. 9). При небольших размерах и ненарушенном слизистом покрове они протекают бессимптомно и обнаруживаются только при вагинальном пальпаторном исследовании. Опухолевые узлы имеют характерную синюшную или темно-багровую окраску, широкое основание. Метастазы в области половых губ иногда ошибочно принимают за бартолинит. При быстром росте опухоли слизистый покров легко

травмируется, изъязвляется, в связи с чем возникают кровянистые выделения, иногда с примесью гноя. Кровотечение из метастатических очагов во влагалище может быть значительным, при этом тампонирование влагалища и прошивание основания опухоли неэффективны. У больных с подобными кровотечениями, если это возможно, необходимо удалить опухоль. Эту операцию лучше начинать с перевязки внутренних подвздошных артерий; если же опухоль удалить невозможно, то для уменьшения кровотечения перевязывают внутренние подвздошные артерии.

Болевые ощущения при поражении влагалища возникают редко, в основном при расположении метастатических узлов в области уретры. В таких случаях может нарушаться акт мочеиспускания. При метастатическом поражении паракольпальной клетчатки инфильтрат может распространиться до стенок таза и вызвать боли внизу живота.

Распространение опухоли на параметрий, по сводной статистике, наблюдается в 13—15% случаев. Такое поражение встречается при хорионэпителиоме, но чаще при деструирующем пузырном заносе. Метастатическое поражение параметральной клетчатки почти всегда проявляется болями внизу живота (или в поясничной области), различной интенсивности.

Некоторые специалисты указывают, что инфильтраты в параметрии представляют собой тромбоз вен, при котором не исключена возможность удалить новообразование целиком. Однако мы убедились в том, что инфильтраты в параметрии оказываются опухолевыми очагами, идущими непосредственно от матки в толщу широкой связки, или отдельными метастатическими очагами.

Метастатическое поражение придатков, как яичников, так и маточных труб, наблюдаются редко. Однако встречаются множественные поражения у одной и той же больной. Только R. Hertz (1961) приводит высокий процент метастазов в яичники — 30 (операционные находки). По данным других авторов, частота этого поражения не превышает 6%, а в нашей серии наблюдений составляет около 1%. Редкое метастазирование в яичники явилось основной причиной отказа от оперативного удаления органа, что позволяет сохранить женщине регенеративную функцию. Очень редко наблюдается одновременное метастазирование в оба яичника или в трубу и яичник. При локализации метастаза в указанных органах первым проявлением заболевания часто является внутрибрюшное кро-

вотечение вследствие разрыва пораженного органа. В таких случаях до операции, как правило, устанавливают диагноз внематочной беременности или разрыва кисты яичника. Проводим подобное наблюдение.

Больная 44 лет имела три беременности: двое нормальных родов и криминальный аборт без выскабливания матки, после которого в течение месяца продолжалось кровотечение. Вторичное бесплодие в течение 13 лет. На 13-й день менструального цикла появились резкие боли внизу живота слева. Был установлен диагноз «разрыв кисты яичника» и произведена лапаротомия. Слева обнаружена киста яичника сине-багрового цвета, размером 15×10×8 см, плотно эластической консистенции, справа — разорвавшаяся киста. Удалены придатки матки. При гистологическом исследовании в обоих яичниках обнаружена хорионэпителиома. В послеоперационном периоде в течение месяца держалась субфебрильная температура, наблюдался озноб. Биологическая реакция на ХГ положительная.

Через несколько дней после того как больная была переведена в ВОНЦ АМН СССР состояние ее резко ухудшилось. С диагнозом «острый живот» произведена лапаротомия. Обнаружены опухоль матки, кровотечение из метастаза большого сальника, метастазы в печени. Несмотря на проводившуюся химиотерапию, больная умерла после операции.

У данной больной развитие хорионэпителиомы, вероятно, началось при последней беременности, опухолевая ткань частично выделилась при выкидыше. Трофобластические клетки, оставшиеся в организме, дали рост через 13 лет. Опухоль оказалась крайне злокачественной.

Поражение шейки матки при трофобластических опухолях наблюдается очень редко. Согласно нашим данным, частота поражения шейки матки не превышает частоту поражения яичников. Обычно опухоль располагается во влагалищной части шейки матки в виде узла, характерного для хорионэпителиомы (рис. 10). При локализации опухоли в толще шейки матки и при ее больших размерах, опухоль имитирует шеечную беременность. Опухоль небольших размеров без ангиографии может быть не обнаружена до операции.

При распаде метастазов, расположенных в шейке матки, иногда возникают сильные кровотечения, для остановки которых требуется проведение срочного оперативного вмешательства. Обычно поражение шейки встречается наряду с поражением других отделов матки, но возможно и изолированное развитие опухоли в шейке матки.

Метастазы в мозге являются тяжелым осложнением трофобластической болезни и свидетельствуют о распространенности опухолевого процесса. S. J. Kim (1982) описывает больных, у которых после удаления пузырного



Рис. 10. Метастаз хорионэпителиомы в шейке матки.

заноса продолжались маточные кровотечения и наступала смерть от кровоизлияния в мозг вследствие метастатического поражения сосудов мозга.

По данным сводной статистики, метастазы в мозге встречаются в 13% случаев. Нередко их выявляют только на вскрытии.

M. K. Ma и L. C.Wong (1982) при трофобластической болезни обнаружили метастазы в мозге на вскрытии у 75,8% больных, из них клинические проявления отмечены только у 3,5%.

Известны случаи, когда первым проявлением хорионэпителиомы через несколько лет после предшествовавшей беременности были симптомы метастазов в мозг [Плешивцев А. Д., 1953; Dokcerty H. B., 1955]. Однако в основном метастазы в мозге развиваются наряду с первичной опухолью матки и характеризуют высокую злокачественность процесса. В наблюдениях J. C. Weed и C. B. Hammond (1980) у всех больных при метастазах в мозге имелось поражение легких. K. D. Bagshawe (1969) считает, что во всех случаях метастатического поражения легких следует предполагать поражение мозга. На этом он основывает рекомендации вводить этим больным метатрексат внутрилюмбально B. S. Sengupta и соавт. (1976) у 4 из

7 больных с метастазами в мозге выявили поражение легких.

В тех случаях, когда поражение других органов протекает бессимптомно, диагностика метастазов в мозг затруднена. Если метастатическое поражение сопровождается сильной головной болью, рвотой, гемиплегией, потерей сознания, то таких больных нередко госпитализируют в неврологические отделения. Изредка метастазы в мозге проявляются симптомами эпилепсии. Если такая картина или менее выраженная неврологическая симптомика возникает при наличии других признаков трофобластической опухоли, то диагностика не представляет трудностей. Применение электроэнцефалографии, радиоизотопного исследования и особенно компьютерной томографии помогает уточнить локализацию и размеры поражения головного мозга.

Метастазы в печени встречаются приблизительно у 10% больных с метастатическими формами трофобластической болезни и характерны для хорионэпителиомы. Паренхима печени поражается диффузно или отдельными опухолевыми узлами различной величины. Разрыв таких опухолей часто приводит к внутрибрюшному кровотечению.

В порядке убывающей частоты встречается также метастатическое поражение почек, селезенки, кишечника, поджелудочной и молочной желез. В мочевом пузыре, желудке, сальнике, сердце, костях метастазы хорионэпителиомы обнаруживают редко. Столь широкий диапазон метастазирования обусловливает разнообразие в течении заболевания, которое зависит от локализации метастазов.

Глава IV

ДИАГНОСТИКА ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Быстрое распространение и позднее распознавание трофобластических опухолей матки служили причиной бесплодности врачебных усилий и высокой смертности при этих новообразованиях. В настоящее время многие клиники нашей страны и за рубежом, где концентрируются такие больные, располагают большим количеством наблюдений, в них изучаются возможности ранней диагностики заболевания. Однако диагностика трофобластических болезней все еще представляет большие трудности.

При подозрении на трофобластическую болезнь больная должна быть подвергнута тщательному обследованию. Необходимо установить: 1) характер и время завершения предшествовавшей беременности; 2) уровень ХГ; 3) гистолическое строение опухоли; 4) степень распространения опухолевого процесса. Для этого в процессе обследования целенаправленно применяют клинические, биологические, иммунологические, гистолические, рентгенологические и физические методы исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ МЕТОД

Опрос больной следует начинать с выяснения гинекологического анамнеза, который включает характеристику менструальной и детородной функций, перенесенные гинекологические заболевания, характер предшествующего обследования и лечения, если таковое проводилось. Врач уточняет время становления и характер менструации, число беременностей и характер завершения, время последних родов, абортов.

Длительные кровянистые выделения из половых путей, возникающие непосредственно после разрешения от беременности или через какое-то время после него бывают первым, а иногда и единственным проявлением заболевания. Правильно собранный анамнез помогает выявить наличие различных осложнений трофобластической болезни. При этом важно оценить нехарактерные симптомы, установить продолжительность их существования. У женщин с ранним, резко выраженным токсикозом беременности или явлениями гипертиреоидизма следует заподозрить развитие пузырного заноса. При появлении острых болей в грудной клетке, нарушении дыхания при беременности исключают эмболизацию легочных сосудов трофобластическими клетками при развитии пузырного заноса.

Длительные кровянистые выделения из половых путей иногда обусловливают развитие у больных выраженной анемии. При сдавлении органов малого таза увеличенной маткой или лютеиновыми кистами яичников возникают боли внизу живота. При жалобах на острые боли в области малого таза следует исключить разрыв или угрозу разрыва матки, лютеиновых кист яичников или перекрут ножки кисты.

Метастатическое поражение различных органов обусловливает появление дополнительных, а иногда и ведущих симптомов заболевания. Кашель, кровохарканье, одышка

могут быть признаками наличия метастазов в легких, головные боли, локальные неврологические симптомы свидетельствуют о поражении головного мозга. Метастазы в печень могут проявляться болями в эпигастральной области или в правом подреберье. Темный стул предполагает вовлечение в опухолевый процесс желудочно-кишечного тракта. При внезапном появлении подобных симптомов у, казалось бы, здоровых женщин следует заподозрить наличие трофобластической болезни и провести специальное обследование.

Необходимо помнить, что внешний вид больных с трофобластической болезнью даже при распространенном опухолевом процессе, как правило, не ухудшается и общий осмотр больной не дает дополнительной информации. Перкуссия и аускультация органов грудной клетки не позволяют установить метастатическое поражение, если ему не сопутствует перифокальное воспаление легочной ткани. Это обусловлено тем, что метастатические очаги, преимущественно небольшие, располагаются по периферии легкого.

Порядок проведения гинекологического обследования обычный, хотя мы предпочитаем начинать его с пальцевого исследования влагалища для получения информации о наличии метастатических узлов, их расположении и размерах, а также для того, чтобы избежать их разрыва и кровотечения. При осмотре наружных половых органов иногда можно обнаружить выступающие из влагалища опухолевые узлы. Особое внимание следует уделять определению состояния области уретрального валика и прилежащих участков, чтобы не пропустить метастатические узлы, часто локализующиеся в этой области и не всегда заметные при визуальном осмотре при подслизистом их расположении. При этом нередко обращает на себя внимание синюшная окраска слизистой оболочки влагалища и шейки матки. У некоторых больных при поражении шейки матки она представляет собой кровоточащую опухоль, в других случаях из цервикального канала выступают опухолевые массы или сгустки крови, которые могут быть приняты за метастаз.

Обнаружение увеличенной матки облегчает диагностику трофобластических опухолей. Однако следует помнить, что при всех формах заболевания матка не всегда оказывается увеличенной. При предшествующих аменорреях несоответствие размеров матки сроку беременности (как большие, так и меньшие ее размеры) должно насторожить

в отношении трофобластической опухоли. Трофобластические опухоли матки сопровождаются образованием лютеиновых кист яичников. Особенно часто они сопутствуют пузырному заносу.

После оценки жалоб и данных гинекологического осмотра в первую очередь производится исследование мочи на наличие гонадотропных гормонов. После этого целесообразно выполнить рентгенологическое исследование органов грудной клетки для обнаружения или исключения метастазов в легких.

Высокая частота диагностических ошибок при трофобластических опухолях матки общеизвестна. H. Acosta-Sison, имевшая большой клинический опыт диагностики и лечения трофобластической болезни, считала, что уменьшить количество диагностических ошибок, можно даже при проведении только клинического обследования, принимая во внимание: характер предшествовавшей беременности, маточное кровотечение, размеры матки и ее консистенцию. Наши наблюдения показывают, что больные за редким исключением обратились к врачу в первый месяц после появления кровотечения. Однако при первичном обследовании ни у одной больной даже не была заподозрена трофобластическая болезнь. Это можно объяснить только отсутствием опыта и знаний по данной патологии.

Ошибочная диагностика всегда приводила к дальнейшим ошибкам в лечении. Ациклические кровянистые выделения после родов и абортов обычно принимают за физиологические, а при затяжном характере объясняют их недостаточной сократительной способностью матки и наличием остатков плодного яйца в полости матки или воспалительных процессов в матке. Часто проводится длительное консервативное лечение. При отсутствии эффекта больным неоднократно выполняют выскабливание матки почти всегда без гистологического исследования. Только больным, которые находились в периоде менопаузы, при появлении кровянистых выделений в связи с подозрением на рак матки были незамедлительно произведены диагностическое выскабливание матки и гистологическое исследование полученного материала, при котором диагностирована хорионэпителиома матки.

Для получения гистологического подтверждения диагноза и установления формы трофобластической опухоли необходимо получить данные исследования материала, полученного при выскабливании матки, если таковое производилось. Необходимо добиться пересмотра гистологичес-

ких препаратов квалифицированным специалистом, чтобы убедиться в правильности поставленного диагноза, так как гистологическая диагностика, как указывалось ранее, в отдельных случаях крайне сложна.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Трофобластические опухоли, подобно нормальной плаценте, секретируют три гормона, свойственные беременности: хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин, хорионический тиреотропин. Каждому из трех плацентарных гормонов соответствует гипофизарный гормон с довольно близкими свойствами; для хорионического гонадотропина таким гормоном является лютеинизирующий гормон (ЛГ).

Ценным диагностическим методом при трофобластической болезни служит определение гонадотропных гормонов, которые вырабатываются опухолью. Для определения ХГ используют биологические, иммунологические и радиоиммунологические методы. Определение уровня экскреции ХГ является решающим в диагностике злокачественных опухолей трофобласта при отсутствии гистологического подтверждения диагноза или при нечеткой гистологической картине, эктопическом либо интрамуральном расположении первичного очага, а также в диагностике рецидивов и метастазов.

С помощтю биологического метода, предложенного S. Aschheim и B. Zondek (1927), позволяющего определить количественное содержание гормонов в моче, сыворотке крови и спинномозговой жидкости, можно установить с известной долей вероятности наличие нормальной беременности, пузырного заноса и хорионэпителиомы.

ХГ появляется на 8-й день после оплодотворения, максимальный уровень его отмечается между 40-м и 100-м днями (до 100—500 тыс. ЕД). Между 45-м и 65-м днями происходит некоторое снижение уровня, во II триместре — до 5000—10 000 ЕД и после дальнейшего уменьшения содержание его сохраняется до окончания беременности. Если удерживается высокий уровень гормона, то можно заподозрить наличие трофобластической опухоли, чаще всего пузырного заноса. Однако следует помнить, что повышение уровня ХГ возможно при нефропатии, резус-конфликте, сахарном диабете, многоплодной беременности и др.

По данным биологической реакции иногда трудно,

особенно после пузырного заноса, решить вопрос о развитии злокачественных трофобластических опухолей, так как время, в течение которого реакция становится отрицательной после прерывания или физиологического окончания предшествовавшей беременности, по данным разных авторов, различно, После родов реакция становится отрицательной через 3—12 дней, после пузырного заноса этот срок составляет от нескольких дней до 24 нед.

Изучение экскреции ХГ в течение первых 2 мес после удаления пузырного заноса проведено нами у 380 больных. Нормализация уровня ХГ в различных группах больных происходила неравномерно. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при длительной экскреции ХГ после удаления пузырного заноса чаще возникали злокачественные формы опухолей трофобласта. Медленное снижение титра ХГ чаще всего связано с постепенным исчезновением лютеиновых кист яичников. Подобная динамика отмечена также другими исследователями [Zonek B., Finkelstein M., 1967; Delfs E., 1975; Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982].

Однако связь между наличием лютеиновых кист яичников и продукцией гонадотропных гормонов выявляется далеко не всегда. Мы, как и другие авторы, наблюдали отрицательную реакцию на ХГ, несмотря на значительную величину кистозных опухолей яичников, а также развитие хорионэпителиомы после исчезновения лютеиновых кист при положительной реакции на ХГ.

Имеются наблюдения положительной экскреции ХГ без развития хорионэпителиомы. Однако длительное сохранение положительной биологической реакции после прервавшейся беременности, родов или пузырного заноса считается подозрительным в отношении существования хорионэпителиомы или деструирующего пузырного заноса, и в настоящее время никто из врачей не рискует длительное время наблюдать за больной, а назначает лечение противоопухолевыми препаратами. Биологический метод использовали повсеместно до 1960 г., но и после внедрения в практику иммунологического метода он не потерял своего значения.

Гормональная диагностика с помощью определения ХГ имеет недостатки. Так, например, хориогоническому гонадотропину плацентарного происхождения соответствует лютеонизирующий гормон гипофиза, обладающий сходными гормональными и иммунологическими свойствами. В период ремиссии или в начальных стадиях заболевания

концентрация ХГ в крови может быть низкой при нормальном уровне ЛГ, что весьма затрудняет диагностику болезни.

Дифференциальная диагностика между различными формами трофобластических опухолей с помощью количественного определения ХГ бывает трудна, так как и при пузырном заносе, и при хорионэпителиоме могут наблюдаться как относительно низкие — 1500—3000 ЕД, так и высокие 500 000 ЕД и выше цифры ХГ. K. D. Bagshawe (1969) отмечает, что высокий уровень ХГ более характерен для хорионэпителиомы. Наши наблюдения, а также данные многих авторов показывают, что у больных с высоким содержанием ХГ прогноз заболевания хуже, чем у больных с низким содержанием ХГ.

У части больных отмечаются низкие показатели ХГ в течение всего заболевания при явных, доказанных гистологически и клинически проявлениях трофобластической опухоли.

В некоторых случаях наблюдается крайне злокачественное течение хорионэпителиомы с летальным исходом даже при отрицательной биологической реакции. Данный феномен M. Seppala (1979) и Seatle (1978) объясняют так называемым антигенным упрощением малигнизированных трофобластических клеток и (или) практическим отсутствием тех структур цитотрофобласта, которые ответственны за выработку гормона.

Применение для определения уровня ХГ иммунологического, а затем и радиоиммунологического методов позволило улучшить диагностику трофобластической болезни.

ХГ является белковым веществом, обладает антигенными свойствами и вступает в реакцию со специфическими антителами, содержащимися в иммунных сыворотках. Существуют четыре реакции для определения хориогонадотропинов. Реакции преципитации и пассивной гемагглютинации получили наибольшее распространение.

Радиоиммунологический метод определения ХГ основан на образовании комплекса антиген — антитело в реакции преципитации. Метод является высокочувствительным, так как позволяет определить содержание 0,001 ЕД и меньше гормона в 1 мл мочи. Это позволяет использовать неконцентрированную мочу для количественного тестирования ХГ.

Особую ценность представляет собой применение иммунологического метода определения ХГ у тех больных,

у которых при первичном исследовании выявлены относительно небольшие его количества (2000—5000 ЕД). По нашим данным, у 14,7% больных с хорионэпителиомой матки установлена отрицательная реакция Ашгейма — Цондека. При исследовании иммунологическим методом у большинства из этих больных обнаружено небольшое содержание ХГ — от 1000 ЕД и менее [Савинова В. Ф., 1971].

ХГ может диссоциировать на две субъединицы: 1) β-субъединицу, которая присутствует также в ЛГ и тиреотропине; 2) β_1-субъединицу, специфичную для каждого из указанных гормонов, определение которой имеет практическое значение при трофобластических опухолях. β-Субъединицу выявляют при беременности, тератокарциномах, раке яичников и легких, а также при некоторых эндокринных синдромах. Однако в большинстве случаев — до 93—97% — она экскретируется при опухолях трофобласта, в связи с чем в настоящее время определение уровня этой субъединицы используется как один из критериев эффективности терапии указанных заболеваний.

Начиная с 60-х годов, благодаря развитию иммунохимических и радиоиммунологических методов на основе определения продуктов жизнедеятельности клеток, появилась возможность выделения опухолевых маркеров, способных оказать помощь в диагностике опухолевых заболеваний. К наиболее известным и уже используемым в практике веществам такого рода относится α-фетопротеин [Абелев Г. И. и др., 1963; Татаринов Ю. С. и др., 1976]. Выделены также канцероэмбриональный антиген желудочно-кишечного тракта, эмбриональный антиген — FSA, ассоциированный с карциномами желудка, раково-эмбриональный антиген поджелудочной железы, эмбриональный антиген, ассоциированный с саркомами и др. Однако количество опухолей, продуцирующих маркеры, все же невелико, да и количество белка иногда очень незначительно.

При трофобластических опухолях удалось выделить более 15 белков, свойственных нормальной беременности, некоторые из которых могут в той или иной степени быть использованы в диагностике заболевания. В настоящее время из белков «зоны беременности» наиболее изучен трофобластический β_1-глобулин (SP_1, P_1, B_1, G_1), впервые описанный и идентифицированный Ю. С. Татариновым и В. Н. Масюкевичем (1970). Указанный глобулин начинает выявляться в сыворотке крови с 3—4-й недели бе-

ременности. По мере увеличения ее срока концентрация глобулина повышается, достигает максимума к 30-й неделе, а затем уменьшается в 1-ю неделю после родов. С помощью иммунофлюоресцентного метода было установлено, что данный белок синтезируется синтициотрофобластом на самых ранних стадиях развития плаценты [Татаринов Ю. С. и др., 1976]. Количественное измерение белка стало возможным лишь при использовании очень чувствительного радиоиммунологического метода, нижним порогом чувствительности которого является концентрация белка 1 мг/мл [Соколов А. В., 1977].

В сыворотке здоровых доноров (женщин и мужчин) трофобластический β_1-глобулин не обнаруживается и появляется при беременности. Содержание этого белка во многом зависит от нормального развития беременности. Так, при токсикозах беременных уровень его существенно снижается, и чем выраженнее проявление нефропатии, тем ниже содержание белка в крови. При невынашивании беременности уровень трофобластического β_1-глобулина (ТБГ) снижается; если его количество уменьшается в 8—16 раз, то беременность прерывается [Абрамова Н. И. и др., 1979].

Р. С. Но обследовал 215 беременных женщин и у 5 диагностировал внутриутробную гибель плода, при этом у женщин ТБГ был на низком уровне.

Ю. С. Татаринов и соавт. (1976) провели сравнительное иммунохимическое определение содержания ТБГ у больных с различными формами трофобластической болезни, у всех обследованных обнаружили белок в сравнительно высоких концентрациях. В ВОНЦ АМН СССР с 1978 г. параллельно с определением ХГ производят определение содержания ТБГ в крови больных с различными формами трофобластической болезни. При изучении корреляции между содержанием ХГ и ТБГ была установлена более высокая чувствительность при определении ТБГ.

Содержание ТБГ в сыворотке крови больных с трофобластическими опухолями колеблется по данным разных авторов, от 76 до 93%. У большинства показатели ТБГ коррелируют с показателями ХГ. Однако достаточно часто эта корреляция отсутствует. Наибольшую ценность приобретает метод определения ТБГ в тех случаях, когда у больных при наличии клинических проявлений заболевания показатели ХГ не превышают нормальные.

Когда необходимо провести дифференциальную диаг-

ностику между беременностью и пузырным заносом, следует учитывать соотношение уровня ХГ и эстрогенов, выделяемых с мочой. По данным B. Zondek и M. Finkelstein (1967), у большинства больных пузырным заносом ХГ экскретируется в большем количестве, чем при нормальной беременности. Экскреция же эстрогенов при нормальной беременности постепенно нарастает, тогда как при пузырном заносе задерживается и даже уменьшается. Однако возможны и исключения из этого правила.

Таким образом, присутствие опухолевой ткани трофобласта в организме больной подтверждается наличием ХГ-полипептидного гормона, который служит надежным информатором (маркером) метаболической активности опухоли, и используется как в диагностике заболевания, так и для контроля за эффективностью лечения, а после выздоровления — для диагностики рецидивов.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ

Целью гистологического исследования является установление наличия трофобластической опухоли, а также формы этой опухоли. Морфологическому исследованию подвергают материал, полученный при выскабливании матки, биопсийный материал из метастатических опухолей, операционные препараты удаленных опухолей матки и других органов и материалы, полученные при вскрытии.

На особенности и трудности морфологической интерпретации трофобластических опухолей было указано ранее. В повседневной практике основные ошибки врачи допускают при выскабливании матки, а у патогистологов основные трудности представляет исследование соскобов слизистой оболочки матки.

Частой ошибкой клиницистов является нарушение основного правила — материал, получаемый при первом выскабливании матки, которое производят по поводу затянувшихся кровянистых выделений, при появлении их в различные сроки после удаления пузырного заноса, любого прерывания беременности и после родов, не всегда отправляют на гистологическое исследование. Гистологическое исследование материала, полученного при первом выскабливании, производят лишь у 45% больных. В то же время, наш опыт показывает, что у большинства больных, которым гистологическое исследование было произведено при первом выскабливании, диагноз трофобластической болезни устанавливают гораздо раньше. Второй ошибкой

является направление на гистологическое исследование части материала, например, после аборта или при больших пузырных заносах. При частичном исследовании препарата не удается выявить у многих больных патологию трофобласта.

Если при гистологическом исследовании обнаруживают трофобластические клетки, состоящие из синцитио- и цитотрофобласта, то морфологический диагноз ясен. Отсутствие же типичной картины для неопытного патогистолога служит основанием для того, чтобы отрицать наличие хорионэпителиомы матки, а для клинициста такое заключение дает право отказаться от подозрения на хорионэпителиому.

Иногда при выскабливании матки при трофобластической опухоли получают лишь свернувшуюся кровь и некротизированную ткань, иногда обнаруживают обрывки децидуальной ткани. Децидуальная реакция свойственна хорионэпителиоме при любом ее расположении (включая интрамуральную и эктопическую), но она не постоянна.

Обнаружение в соскобе ворсин хориона после эвакуации пузырного заноса исследователи расценивают по-разному. Prawirochardjo и соавт. (1957) даже выделяет ворсинчатую и неворсинчатую хорионэпителиому, подчеркивая при этом различную степень злокачественности обеих разновидностей. Мы наблюдали много больных с пузырным заносом с различными исходами заболевания. У одних больных в соскобах обнаруживались ворсины хориона, у других они отсутствовали. Мы пришли к выводу, что этот признак не имеет решающего значения в прогнозе и его можно рассматривать только в совокупности с клиническими данными.

Особые трудности возникают в тех случаях, когда невозможно отличить хорионэпителиому от нормального трофобласта, особенно при ранних сроках беременности. Это отмечают все ведущие патоморфологи. A. Migashita (1976) подчеркивает, что даже при электронной микроскопии различия между хорионэпителиомой и деструирующим пузырным заносом выражены более отчетливо, чем между нормальными клетками трофобласта и хорионэпителиомой.

Иногда в соскобе не находят элементов злокачественного роста, а больные умирают от хорионэпителиомы [Acosta-Sison H., 1967]. Отсутствие клеток трофобластической опухоли в соскобе объясняется либо интрамуральным расположением хорионэпителиомы без нарушения

слизистой оболочки матки, либо тем, что очаг опухоли не попадает в соскоб.

Отрицательные данные гистологического исследования не могут служить достаточным доказательством отсутствия трофобластической опухоли и для уточнения диагноза необходимо использовать все возможные диагностические методы. Отрицательные результаты гистологического исследования соскобов из матки встречаются не так редко, и, по данным Novak и Seah (1954), на основании этих результатов диагноз хорионэпителиомы установлен лишь у четвертой части больных. Подобные данные получены и в наших наблюдениях.

Трудными для гистологической диагностики являются хорионэпителиомы, возникшие в плаценте, а также в матке после родов. В связи с этим при выскабливании матки по поводу послеродовых кровотечений требуется подвергать гистологическому изучению все фрагменты соскоба.

В ВОНЦ АМН СССР не устанавливают диагноз деструирующего пузырного заноса по данным гистологического исследования материала, полученного при выскабливании матки, так как морфологи считают, что для его диагностики необходимо знать взаимоотношение опухоли со стенкой матки, т. е. правильный диагноз может быть установлен только при исследовании удаленной матки. В практической деятельности следует интерпретировать заболевание как злокачественную форму трофобластической болезни и направлять больную на стационарное лечение, помня о том, что это может быть деструирующий пузырный занос, который часто приводит к разрыву матки опухолью и внутрибрюшному кровотечению.

Гистологическое исследование операционных препаратов необходимо производить во всех случаях при внематочной беременности, а также при удалении опухолей любой локализации, в частности влагалища, которые чаще всего оказываются метастазами хорионэпителиомы.

В заключение отметим, что гистологическое исследование является важным методом диагностики трофобластических опухолей матки. В то же время отсутствие типичной микроскопической картины в соскобе из матки не имеет абсолютного значения для отрицания этого заболевания. В лечебных учреждениях, где имеются возможности определения ХГ и выполнения тазовой ангиографии, диагноз трофобластической опухоли матки устанавливают без выскабливания матки в 100% случаев. Единственным

недостатком такой диагностики является отсутствие данных о форме трофобластической болезни при оценке результатов лечения. Только в диагностике метастазов в легких ведущее место занимает рентгенологический метод.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ И ДРУГИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Рентгенологические исследования при трофобластических опухолях направлены на распознавание локализации и объема первичного очага в матке и других отделах гениталий, а также в параметральной клетчатке, и на выявление метастазов в других органах и тканях. Диагностику опухолей матки осуществляют с помощью гистерографии и тазовой ангиографии. Ангиография помогает при выявлении поражений других отделов гениталий клетчатки малого таза и мочевыводящих путей. Для определения метастазов других локализаций необходимо производить рентгенографию грудной клетки, исследование желудочно-кишечного тракта, компьютерную томографию и др.

Тазовую ангиографию применяют при трофобластических опухолях матки с 50-х годов. В ВОНЦ АМН СССР этот метод используют с 1965 г. и к настоящему времени здесь накоплен огромный опыт диагностики трофобластической болезни.

Ангиография позволяет диагностировать трофобластическую опухоль до получения данных гистологического исследования материала, полученного при выскабливании матки. Вместе с тем с его помощью можно определить локализацию опухоли (рис. 11, 12), ее величину, распространение и состояние сосудов таза, а также нередко и форму опухоли трофобласта. Кроме того, метод ангиографии позволяет контролировать эффективность проводимой химиотерапии при сохраненной матке.

Ангиографическая диагностика основана на выявлении изменений как в существующих сосудах малого таза, так и новых патологических сосудах. Противопоказаниями к применению этого метода исследования могут быть генерализация опухолевого процесса с выраженной сердечно-легочной недостаточностью, тяжелое соматическое состояние больных и повышенная чувствительность к контрастному веществу.

Техника проведения ангиографии следующая. Производят чрескожное зондирование бедренной артерии полиэтиленовым катетером, в который вводят контрастное

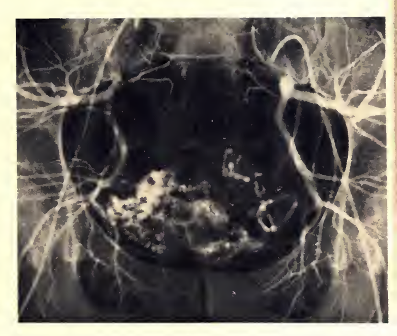


Рис. 11. Тазовая ангиограмма, артериальная фаза. Хорионэпителиома матки. В полости матки, больше справа, определяется интенсивно контрастированная зона поражения.

вещество — 75% раствор урографина. Выполняют три-четыре рентгеновских снимка через 1; 2; 4; 6 с в прямой проекции при горизонтальном положении больной. Ангиография не способствует диссеминации опухоли.

На серийных тазовых ангиограммах различают артериальную, синусную и венозную фазы. При интерпретации ангиограмм обращают внимание на размеры маточных сосудов. У небеременных маточные артерии обычно асимметричны, тонкие (до 1 мм шириной). У беременных диаметр сосудов матки и яичников обычно увеличивается, но не всегда равномерно. Ширина матки определяется расстоянием между двумя восходящими ветвями маточных артерий.

При трофобластических опухолях в артериальной фазе часто контрастируются расширенные маточные артерии либо с двух сторон, либо на стороне поражения матки. Позже происходит контрастирование внутримышечных сосудов, которые также расширены, извиты и имеют форму штопора. Сосуды опухоли имеют неправильную форму и раз-

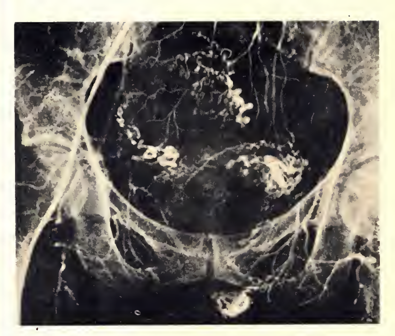


Рис. 12. Тазовая ангиограмма. Хорионэпителиома матки с метастазами во влагалище и клетчатку левого параметрия.

личный калибр. Характерным признаком трофобластических опухолей является наличие скоплений контрастного вещества в виде пятен, которые обусловливают интенсивное контрастирование опухоли.

В капиллярной фазе на фоне контрастирования опухоли отмечается уменьшение четкости изображения сосудов. При деструктивном росте опухоли с поражением стенок сосудов иногда наблюдаются артериовенозные шунты, которые образуются вследствие сброса контрастированной крови, минуя капилляры, в вены матки. В венозной фазе видны расширенные и извитые вены матки.

Опыт ВОНЦ АМН СССР свидетельствует о том, что для интерпретации ангиограммы необходимо сопоставлять с клиническими данными. При сопоставлении ангиограмм с данными, полученными во время операции, установлено, что у 20% больных рентгенологический диагноз полностью совпал с операционными находками, у большинства других больных рентгенологический диагноз основывается на



Рис. 13. Тазовая ангиограмма, конец артериальной фазы. Трофобластическая опухоль маткн. Интенсивное контрастирование опухоли с ранним контрастированием вен за счет артериовенозных шунтов.

косвенных признаках, так как о точной локализации опухоли и ее размерах судить было невозможно.

К косвенным признакам относятся: артериовенозные шунты, расширение подвздошных и маточных вен, бесформенные скопления контрастного вещества (рис. 13). Совпадение заключений, основанных на результатах оценки ангиограмм и данных клинического обследования, достигает 94%. Дифференциальная диагностика различных форм трофобластических опухолей с помощью ангиографии в ряде случаев затруднена [Komatsu J., 1976].

Ангиографию используют также для проведения регионарной инфузионной химиотерапии и для контроля за эффективностью лечения. Тазовая ангиография показана для уточнения диагноза всем больным, у которых заподозрена трофобластическая опухоль матки, а также больным, которым предполагается проведение химиотерапии с сохранением матки [Савинова В. Ф., Кучинский Г. А., 1967].

Поражения матки, локализующиеся в пределах слизистой оболочки и в поверхностных слоях мышечного слоя, не определяются при данном исследовании, и в таких случаях распознаванию поражения помогает гистерография и гистероскопия.

Гистеросальпингография позволяет установить локализацию, объем, конфигурацию опухоли, степень вовлечения в процесс эндометрия. Гистеросальпингографию можно применять не только для уточнения диагноза, но и для контроля за результатами лечения.

Данные литературы о применении метода гистеросальпингографии при трофобластических опухолях немногочисленны. Е. В. Трушникова и соавт. (1970) по данным гистеросальпингографии, произведенной 55 больным, установили диагноз хорионэпителиомы у 21 больной, пузырного заноса у 6 больных и деструирующего пузырного заноса у 4 больных; у остальных больных не было данных, свидетельствующих о наличии трофобластической болезни. У всех больных диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании, проведенном после удаления матки.

Авторы не отметили каких-либо осложнений при применении гистеросальпингографии. Г. Т. Ищенко и соавт. (1970—1973) считают, что для трофобластической опухоли матки характерны такие рентгенологические признаки, как деформация полости матки.

В ВОНЦ АМН СССР с 1980 по 1982 г. обследованы 85 больных с различными формами трофобластической опухоли матки; у 25 из них гистеросальпингография была произведена повторно для контроля за эффективностью химиотерапии [Чулкова О. В., 1982]. В результате обследования у 72% больных выявлены изменения рентгенологической картины.

На основании анализа клинических, морфологических и рентгенологических данных все патологические изменения расцениваются как вероятные и сомнительные. К вероятным признакам отнесены: 1) наличие дефектов наполнения в полости матки; 2) негомогенность рентгенологической тени матки; зубчатость контура матки; 4) непроходимость маточных труб.

Наличие дефектов наполнения объясняют присутствием опухоли в полости матки или ее внутримышечным расположением с прорастанием в полость матки. Вторые два признака можно объяснить наличием в полости матки остатков пораженного эндометрия или децидуаль-



Рис. 14. Гистерограмма. Хорионэпителиома матки. Опухоль занимает почти всю полость матки.

но перерожденной слизистой оболочки матки под воздействием повышенного содержания ХГ. Непроходимость маточных труб чаще обусловлена закрытием просвета маточной трубы опухолью, гиперплазированным эндометрием или атонией стенки матки (рис. 14). Вероятные рентгенологические признаки, такие как наличие дефектов наполнения, негомогенность рентгенологической тени, зубчатость контура матки, встречаются при всех формах трофобластической опухоли. Непроходимость маточных труб чаще определяется при хорионэпителиоме и пузырном заносе.

Сомнительными признаками служат: 1) увеличение полости матки; 2) расширение и сглаживание истмико-цервикального отдела.

Сомнительные рентгенологические признаки также встречаются при различных формах трофобластических опухолей неодинаково часто.

В дифференциальной диагностике хорионэпителиомы и пузырного заноса имеет значение то, что все рентгенологические признаки, как вероятные, так и сомнительные, всегда встречаются в симптомокомплексе при хорионэпителиоме и выражены более четко.



Рис. 15. Гистерограмма. Хорионэпителиома матки. Поражение слизистой оболочки матки и поверхностное врастание опухоли в миометрий.

Всем 85 больным наряду с гистеросальпингографией производили тазовую артериографию. Было установлено, что при пузырном заносе, когда опухоль располагается в слизистой оболочке матки при тазовой артериографии выявляют лишь функциональное расширение сосудов матки или отсутствие отклонений от нормы.

Гистеросальпингография позволяет распознать опухолевые узлы, располагающиеся в полости матки, с поверхностным врастанием в миометрий или выраженным некрозом (рис. 15).

Рентгенологическое исследование является основным методом диагностики метастазов трофобластических опухолей. Согласно рентгенологической картине выделяют четыре варианта легочных метастазов трофобластических опухолей: 1) округлые множественные очаги поражения; 2) альвеолярные — в виде снежной пурги [Sung H. C., 1962]; 3) эмболизация сосудов вследствие тромбоза легочной артерии; 4) плевральный выпот.

Множественные округлые очаги метастатического поражения в легких встречаются чаще всего — в 70—94% случаев [Bagshawe K. D., 1969; Libshitz H. I., Baber C. E., Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982]. Такой тип рент-



Рис. 16. Рентгенограмма легких. Множественные шаровидные метастазы хорионэпителиомы в обоих легких.

генологической картины метастатического поражения наблюдается одинаково часто при всех формах трофобластической болезни. Поражение легких преимущественно бывает двустороннее. Очаги поражения шаровидной формы, довольно плотные, гомогенные, неравномерно расположенные в основном в периферических отделах, но нередко они локализуются вокруг магистральных бронхов. Размеры очагов различны, чаще всего они не превышают 1,5—2 см в диаметре (рис. 16), но наряду с мелкими встречаются и более крупные метастазы — до 4—5 см.

Рентгенологическое изображение в виде множественных очагов разных размеров дает характерную картину метастатического поражения (рис. 17).

Солитарное поражение легкого встречается редко. Часто такие метастазы клинически никак не проявляются. Установление диагноза по рентгенологическим данным в таких случаях, особенно при отсутствии каких-либо клинических проявлений трофобластической опухоли, крайне затруднительно (рис. 18). Первоначально нередко



Рис. 17. Рентгенограмма легких больной Д. Излечение метастазов хорионэпителиомы матки в легких с помощью комбинированной химиотерапии (на рис. 16 представлена рентгенограмма легких до лечения).

ставят диагноз первичной опухоли легкого и характер заболевания распознается лишь после торакотомии и гистологического исследования.

В больших опухолевых очагах могут образовываться полости, заполненные воздухом, с небольшим количеством жидкости. В таких случаях при рентгенологическом исследовании ошибочно устанавливают диагноз гнойного или туберкулезного абсцесса.

Несмотря на наличие множественных метастазов в обоих легких симптомы часто бывают слабо выражены. Одышка, кашель и кровохарканье развиваются лишь при больших опухолях, расположенных вблизи магистральных бронхов.

Альвеолярный тип метастазов встречается реже — в 15—17% случаев. На рентгенограммах очаги поражения небольших размеров окружены расплывчатой зоной (кровоизлияния и воспаление ткани). В таких случаях нередко при рентгенологическом исследовании устанавливают ошибочный диагноз гематогенного туберкулеза легкого (рис. 19). Интенсивность тени невелика, поражение может быть не обнаружено (рис. 20).



Рис. 18. Рентгенограмма легких. Метастазы хорионэпителиомы больших размеров в обоих легких.

Рентгенологическое исследование может быть решающим в диагностике метастазов, расположенных в различных органах (особенно при отрицательных исследованиях на ХГ), как при выраженных клинических симптомах, указывающих на локализацию метастазов, так и при бессимптомном течении заболевания. В последнем случае, особенно у излеченных больных или после удаления первичного очага, когда удерживается повышенный титр ХГ, планомерно проводят рентгенологическое исследование всех доступных органов и тканей. Для выявления метастазов в желудочно-кишечном тракте производят рентгенографию желудка и ирригоскопию. При исследовании почек, в связи с тем что опухоли трофобласта имеют выраженный сосудистый характер, эффективнее ангиография, а не внутривенная урография. Это относится также к исследованию печени.

Диагностика мелких печеночных метастазов исключительно трудна, так как функциональные тесты могут быть отрицательными; нормальные данные сканирова-



Рис. 19. Рентгенограмма легких. Солитарный метастаз хорионэпителиомы матки в правом легком.

ния органа не исключают его поражения. В подобных случаях D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz рекомендуют производить ангиографию печени, при которой метастатические фокусы определяются как высоковаскуляризированные зоны. Однако авторы подчеркивают, что ангиографию следует производить в тех случаях, когда другие методы исследования дают отрицательные результаты, а подозрение на трофобластическую опухоль остается.

Для исследования мочевого пузыря применяют цистографию и цистоскопию, для диагностики метастатического поражения костной системы — рентгенографию костей. Метод компьютерной томографии в диагностике новообразований, в частности трофобластических опухолей применяют сравнительно недавно, в связи с чем такой опыт еще невелик. J. H. Christic и соавт. (1976), H. L. Abrams и B. Y. McNeil (1978), однако, считают этот метод исследования при подозрении на метастазы хорионэпителиомы в мозге более точным по сравнению с радиоизотопным



Рис. 20. Рентгенограмма легких. Множественные метастазы хорионэпителиомы матки в обоих легких.

исследованием, так как он позволяет в отдельных случаях добиться 100% совпадения диагноза.

Компьютерную томографию широко применяют для диагностики метастазов трофобластических опухолей матки любой локализации. Пример диагностики метастаза хорионэпителиомы матки в мозге приведен на рис. 21 (см. стр. 135).

L. Mastrodomenico и соавт. (1983) сообщают о случае диагностики до операции с помощью компьютерной томографии почки, почки, пораженной метастазом хорионэпителиомы матки, у 18-летней больной. О применении этого метода в диагностике трофобластических опухолей матки сообщают также H. Schild и соавт. (1983).

Для диагностики пузырного заноса применяют амниографию — чрескожное внутриматочное введение контрастного вещества. Технику амниографии впервые описали A. Hernandez-Torres и J. A. Pelegrina (1966). Исследования производят в тех случаях, когда увеличенная матка пальпируется над лоном. В положении больной лежа на спине длинную иглу (для спинномозговой пункции) вводят в полость матки. Если развивается нормальная беремен-

ность, то из иглы поступает светлая амниотическая жидкость, в этом случае процедуру прекращают. При пузырном заносе через иглу может выделиться незначительное количество крови. В полость матки вводят 20—30 мл контрастного вещества и производят рентгеновские снимки в прямой и боковой проекциях. D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz (1982) произвели амниографию у 197 больных с подозрением на пузырный занос. У 90% больных диагноз пузырного заноса подтвердился, у остальных женщин была обнаружена нормальная беременность, в том числе двойни.

Таким образом, рентгенологический метод не только помогает в определении степени распространения опухолевого процесса, но и позволяет следить за эффективностью проводимой химиотерапии.

Ультразвуковую томографию малого таза широко применяют при пузырных заносах. Изображение пузырного заноса характерно и напоминает снежную бурю — хаотично расположенные участки просветления однородной плотности. С помощью ультразвуковой томографии можно также с большой точностью установить сосуществование пузырного заноса с беременностью, неполный аборт и др. Высокую диагностическую ценность этого метода при пузырном заносе отмечают все исследователи, имеющие большое число наблюдений [Birnholz J. C., Barnes A. B., 1973; Tsai Wey-Siong, 1974; Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982]. В тех случаях когда наблюдается подъем уровня ХГ после удаления пузырного заноса с помощью ультразвуковой томографии, можно дифференцировать нормальную беременность ранних сроков от рецидива трофобластической болезни.

При трофобластической болезни для диагностики перфорации матки опухолью, выявления лютеиновых кист яичников, уточнения метастатического поражения органов брюшной полости может быть использована лапароскопия. D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz произвели лапароскопию 43 больным с трофобластической болезнью; 37 при отсутствии каких-либо жалоб и 6 при наличии болей в брюшной полости. Перфорация матки опухолью была обнаружена у 5 больных, причем у 2 она протекала бессимптомно, у 4 больных диагностирован эндометриоз в пределах таза и у 3 — метастазы в пределах брюшной полости.

Мы также имеем опыт диагностики трофобластической болезни с помощью лапароскопии и считаем, что данное

исследование целесообразно в комплексной диагностике для уточнения стадии заболевания, а также в случаях осложненного его течения (перекрут ножки лютеиновой кисты яичников, разрыв кисты, матки, маточной трубы или любого органа брюшной полости).

Поражения матки, расположенные в пределах слизистой оболочки и в поверхностных слоях мышечного слоя, не определяются при исследовании, в таких случаях распознаванию поражения помогает гистероскопия.

При диагностике метастазов в мозге наряду с рентгенологическим исследованием и электроэнцефалографией применяют спинномозговую пункцию с цитологическим исследованием жидкости. K. D. Bagshawe и S. Harland (1976) ценным диагностическим методом при подозрении на метастазы в мозг опухолей трофобласта считают определение содержания ХГ в спинномозговой жидкости, которое оказывается повышенным по сравнению с уровнем гормона в крови и в моче. Спинномозговая пункция позволяет подтвердить диагноз, а также в связи с уменьшением внутримозгового давления облегчить состояние больной.

При диагностике метастазов в легких все методы исследования, кроме рентгенологических, дают мало уточняющей информации.

Peel и соавт. (1955) при бронхоскопии брали аспират для цитологического исследования и подтвердили поражение легких хорионэпителиомой, но другие авторы, используя этот метод, не получили положительных результатов.

Заканчивая главу о диагностике трофобластической болезни, отметим, что имеющийся обширный арсенал диагностических методов позволяет распознать заболевание в ранней стадии и провести адекватное лечение. Однако трофобластическая болезнь отличается большим разнообразием как клинических проявлений, так и гистологических картин. Встречаются больные, у которых диагностика заболевания представляет большие трудности, особенно при отрицательных данных определения уровня ХГ, которые, по нашим данным, наблюдаются у 12% больных. Диагноз в большинстве таких случаев может быть установлен только при правильной оценке результатов комплексного исследования при их совместном обсуждении клиницистом, патогистологом и рентгенологом.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

До настоящего времени неясно, почему из огромного количества циркулирующих в крови элементов трофобласта в разные сроки беременности и даже после ее прерывания или завершения некоторые клетки не погибают, а подвергаются озлокачествлению; почему после удаления пузырного заноса у большинства больных наступает выздоровление, а у некоторых возникают злокачественные формы трофобластических опухолей; почему у некоторых больных опухоль оказывается нечувствительной к химиотерапии. Некоторые авторы объясняют это гистонесовместимостью ткани опухоли и организма больной. Опухоль развивается из элементов трофобласта — производных материнской и мужской половых клеток, генетически инородных организму больной. В связи с этим определение уровня иммунного ответа больной и его динамики в процессе опухолевого роста может дать существенную информацию о клиническом течении и прогнозе при трофобластической болезни.

В настоящее время установлено, что злокачественная трансформация клеток сопровождается появлением канцероэмбриональных антигенов, ассоциированных с данной опухолью и утратой антигенов, присущих нормальным тканям. При хорионэпителиоме, также как при некоторых других злокачественных новообразованиях человека: саркомах костей и мягких тканей, раке толстой кишки, раке молочной железы и др. — были обнаружены антигены, ассоциированные с опухолью.

Установлена также связь между многими как опухолевыми, так и неопухолевыми заболеваниями в зависимости от наличия антигенов крови системы АВ0. В исследованиях K. D. Bagshawe (1976) установлено, что риск развития хорионэпителиомы возрастает, если группа крови у женщин А (II), а у мужчин — 0(I). Проведенные нами обследования 102 больных с пузырным заносом и их мужей подтвердили эти данные.

В литературе имеется небольшое количество сообщений, посвященных изучению клеточного иммунитета у больных трофобластическими опухолями матки.

В настоящее время изучают клеточные факторы иммунитета, играющие основную роль в противоопухолевой защите организма. Разработан ряд иммунологических тестов, позволяющих контролировать иммунную реактив-

ность на клеточном уровне как in vivo, так и in vitro. Широкое распространение получили кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа с различными антигенами. В качестве антигена преимущественно применяют синтетический препарат 2,4-динитрохлорбензол (ДНХБ). Выраженность реакции позволяет с определенной степенью достоверности судить о состоянии иммунологической реактивности организма и свидетельствует об угнетении или сохранении иммунологической защиты при наличии опухоли. Реакция замедленной гиперчувствительности на стандартный деривит туберкулина (ППД) — кожная реакция на введение туберкулина. Она обусловлена предшествующей сенсибилизацией больного вследствие спонтанного заражения или проведенной вакцинации вакциной БЦЖ.

Из клеточных реакций используют реакции бласттрансформации, спонтанного розеткообразования, торможения миграции лейкоцитов. Феномен бласттрансформации является следствием способности малых лимфоцитов под влиянием антигенного стимула трансформироваться в бластные формы. С помощью этой реакции можно определить функциональную активность Т-лимфоцитов. Реакция спонтанного розеткообразования заключается в способности лимфоцитов фиксировать на своей поверхности гетерологические эритроциты и образовывать так называемую розетку. Это происходит вследствие активности иммуноглобулиноподобных рецепторов на поверхности мембран лимфоцитов, ответственных за распознавание чужеродных антигенов.

Реакция торможения миграции лимфоцитов (ТМЛ) характеризует способность сенсибилизированных лимфоцитов выделять в ответ на антигенное стимулирование биологически активные растворимые вещества, прежде всего фактор, способный тормозить миграцию макрофагов. Иммунологически активными клетками в этой системе являются малые лимфоциты, а макрофаги служат лишь индикаторами реакции [Bloem B. R., Bennet B., 1966].

H. Kawasaki и соавт. (1974) при обследовании 55 больных с трофобластическими опухолями установили, что чувствительность на ДНХБ в каждой реакции была несколько снижена. У всех больных с отрицательной реакцией на ДНХБ отмечено снижение показателей бласттрансформации лейкоцитов. Аллергические реакции на ДНХБ при хорионэпителиоме свидетельствовали о плохом прогнозе.

Ohno и соавт. (1977) при обследовании 15 больных с

хорионэпителиомой обнаружили уменьшение количества положительных ответов в реакциях на ДНХБ и ППД. При обследовании 14 больных с трофобластическими опухолями B. Klausch и соавт. (1979) установили отсутствие торможения миграции лейкоцитов у больных, которые после удаления пузырного заноса выздоровели. В то же время торможение миграции лимфоцитов наблюдалось при прогрессировании трофобластической болезни.

В ВОНЦ АМН СССР изучение иммунологической реактивности больных с трофобластической болезнью проводят с 1976 г. Первоначально было обследовано 55 больных со злокачественными формами трофобластической болезни. При определении иммунологического статуса больных применяли иммунологические тесты: реакцию замедленной гиперчувствительности, гиперчувствительности замедленного типа с туберкулином, спонтанного розеткообразования, бласттрансформации, торможения миграции лейкоцитов.

Результаты исследования показали, что состояние клеточного иммунитета у больных с различными формами трофобластических опухолей не зависит от степени распространенности заболевания. У большинства больных угнетения клеточного иммунитета при наличии метастазов не наблюдалось. Установлено также, что показатели иммунологического статуса больных с трофобластическими опухолями пропорциональны уровню ХГ: чем выше содержание гормона, тем более угнетены реакции клеточного иммунитета. Это подтверждает иммуносупрессивное влияние гормона. Снижение исходных показателей иммунологического статуса, выявленное у больных с трофобластическими опухолями, является неблагоприятным прогностическим признаком.

В дальнейшем было проведено изучение состояния неспецифического и противоопухолевого иммунитета у 102 больных после удаления пузырного заноса. Результаты изучения показали, что у части больных, у которых трофобластическая болезнь прогрессировала обнаружено умеренное снижение клеточного иммунитета.

Проведенные нами исследования позволяют сделать заключение о том, что определение состояния иммунологического статуса у больных со злокачественными формами трофобластической болезни позволяет получить более точное представление о степени злокачественности опухолевого процесса и до некоторой степени — о прогнозе заболевания. Полученные данные можно применять

в клинической практике для того, чтобы отобрать из больных, перенесших пузырный занос, женщин, у которых повышен риск возникновения злокачественных опухолей трофобласта.

Глава V

ЛЕЧЕНИЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Для лечения трофобластических опухолей матки применяют хирургический метод, лучевую, гормональную терапию и химиотерапию.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Долгое время единственным методом лечения больных с трофобластическими опухолями являлся хирургический. О применении оперативного вмешательства существовали различные мнения. Одни авторы считали, что операция — удаление первичного очага при трофобластических опухолях целесообразна только при отсутствии метастазов. При этом всегда обсуждался вопрос о лечении хорионэпителиомы. По мнению других, удаление очага распада и кровотечения, даже при наличии метастазов, имеет определенный смысл.

А. И. Серебров (1965) и ряд других авторов считали возможным спонтанное излечение метастазов после нерадикальных операций. Однако возможность спонтанного излечения нельзя считать окончательно доказанной, так как в большинстве описанных случаев самоизлечения различных раковых опухолей не было получено гистологического подтверждения. T. C. Everson и W. H. Cole (1966) сообщили, что из 130 больных, у которых произошло спонтанное излечение злокачественных опухолей, только у 13 диагностирована хориоэпителиома. W. A. Bardwill и соавт. (1958) полагают, что в случаях спонтанного регресса был установлен ошибочный диагноз.

В отношении объема оперативного вмешательства существовали определенные разногласия. Лишь немногие авторы при деструирующем пузырном заносе рекомендуют сохранные операции. N. W. Rubin (1964) описал больную с деструирующим пузырным заносом, которой по поводу перфорации матки опухолью была произведена резекция пораженного участка матки и у которой через

3 года после операции произошли нормальные роды. R. V. Wilson и соавт. (1965) произвели подобные операции 5 больным с деструирующим пузырным заносом: все здоровы без дальнейшего лечения, у одной были две нормальные беременности. Другие специалисты единодушно считают, что необходимо радикальное хирургическое лечение при злокачественных формах трофобластических опухолей.

Имеется опыт применения гистерэктомии и при лечении пузырного заноса. Chan (1964) приводит результаты лечения 166 больных с пузырным заносом. У 97 больных при эвакуации пузырного заноса ограничились выскабливанием матки: у 6,6% развился деструирующий пузырный занос, у 8,4% — хорионэпителиома; 69 больным при пузырном заносе была произведена гистерэктомия, у 2,8% из них возникли метастазы хорионэпителиомы. Таким образом, проведение большой по объему операции при пузырном заносе не предотвращает развития метастазов хорионэпителиомы.

При деструирующем пузырном заносе результаты хирургического лечения при процессах, ограниченных маткой, хорошие. У 5 наблюдавшихся нами больных единственным методом лечения была экстирпация матки. После операции все больные здоровы, сроки наблюдения 5—14 лет. Приведем одно из наблюдений.

Больная 27 лет имела одни нормальные роды. После удаления пузырного заноса при сроке беременности 10 нед была направлена во ВОНЦ АМН СССР для обследования. При гинекологическом исследовании: цианоз слизистых оболочек влагалища и шейки матки. Тело матки увеличено соответственно 5—6-недельной беременности. Количество ХГ 1000 ЕД. При тазовой ангиографии обнаружена картина, соответствующая трофобластической опухоли. Больной проводили комбинированную химиотерапию, однако после 3 курсов констатировано отсутствие эффекта. В связи с угрозой разрыва матки больной была произведена лапаротомия, при которой обнаружено, что опухоль матки прорастает в правый параметрий. Из-за разрыва кровеносных сосудов возникло сильное кровотечение. После перевязки внутренних подвздошных сосудов было установлено, что опухолевый инфильтрат охватывает дистальный отрезок мочеточника. Диагноз: деструирующий пузырный занос. Произведены экстирпация матки с придатками, резекция дистального отрезка мочеточника с пересадкой проксимального конца его в мочевой пузырь.

При хорионэпителиоме большинство авторов считают возможным ограничиться экстирпацией матки с придатками. Некоторые исследователи допускают сохранение яичников, считая их важным фактором, участвующим в торможении продукции гонадотропинов и в лечении эстро-

генами [Давиденко А. А., 1973; Smalbraak J., 1957]. Другие авторы, ссылаясь на то, что в яичниковых венах находится много опухолевых клеток [Acosta-Sison H., 1957; Soong-Hung Chao, Wu Pao-Chen, 1962], считали недопустимым оставлять яичники как возможный источник опухоли.

Как отмечалось выше, частота поражения яичников не превышает 6%, а в нашей серии наблюдений составляла около 1%. Полученные нами данные явились убедительным доводом в пользу сохранения придатков при оперативном вмешательстве. Плохой прогноз при хорионэпителиоме в прошлом побуждал хирургов прибегать к обширным оперативным вмешательствам — удалению не только внутренних гениталий, но и мочевого пузыря, а также кишечника [Acosta-Sison, 1957]. O. H. Pearson и соавт. (1956), R. Luft и соавт. (1956), G. P. Evans (1959) при диссеминированной хорионэпителиоме производили гипофизэктомию с целью выключения продукции гонадотропинов, однако больные умирали от осложнений или от прогрессирования заболевания. Этот метод не получил распространения.

Опираясь на данные литературы о возможности поражения регионарных лимфатических узлов при хорионэпителиоме, в ВОНЦ АМН СССР проводили хирургическое лечение — расширенную экстирпацию матки с удалением клетчатки и регионарных лимфатических узлов малого таза (по типу расширенной экстирпации матки при раке шейки матки). Было установлено редкое метастазирование в лимфатические узлы малого таза — менее 1% как и в яичники. В связи с этим мы считаем, что у больных с трофобластической болезнью хирургическое вмешательство может быть выполнено в объеме простой экстирпации матки (рекомендации применять простую, а не расширенную экстирпацию матки основывались на представлении об исключительно гематогенном пути метастазирования трофобластических опухолей). Если процесс ограничен маткой, у молодых женщин могут быть сохранены яичники. У больных с подозрением на метастатическое поражение придатков матки, больных старше 50 лет следует производить экстирпацию матки с придатками.

Важной деталью оперативного вмешательства у больных с трофобластическими опухолями является перевязка внутренних подвздошных артерий, которую мы рекомендуем производить при больших размерах опухоли матки,

особенно при наличии метастазов во влагалище, параметральной клетчатке. Эту манипуляцию следует выполнять до удаления матки, чтобы уменьшить рассеивание опухолевых клеток по кровеносным сосудам, т. е. для профилактики гематогенного метастазирования. При операциях, предпринятых в связи с угрожающим жизни кровотечением из метастазов, расположенных во влагалище, мы производим дополнительное глубокое прошивание влагалищных стенок, особенно боковых отделов, что способствует гемостазу и, на наш взгляд, резорбции очагов опухоли при дальнейшем лечении.

Не являясь сторонниками неоправданного расширения границ оперативного вмешательства при распространенных опухолевых процессах, мы считаем показанным применение нерадикальных операций, способствующих устранению тягостных для больных симптомов болезни и нередко продлевающих их жизнь. Мы наблюдали больную, которой на фоне химиотерапии в течение 2 лет трижды выполняли операции по поводу метастазов различной локализации. На втором году наблюдения больной произведена резекция кишки по поводу метастаза в ее стенку, вызвавшего явления непроходимости. Несмотря на то что операция не была радикальной (не был удален опухолевый узел из корня брыжейки), больная находилась в удовлетворительном состоянии более года.

При наличии отдаленных метастазов единых рекомендаций по проведению хирургического лечения нет. Однако при кровотечении из матки или из метастатических опухолей во влагалище, а также при явлениях, сигнализирующих об угрозе разрыва матки, первым этапом комплексного лечения должна быть экстирпация матки. При метастазах в легких основным методом лечения является химиотерапия. Однако при безуспешности воздействия на легочные метастазы при излеченности первичной опухоли с помощью химиотерапии либо после экстирпации матки возможно удаление единичных или множественных метастазов путем сегментарной резекции легкого, лобэктомии, пульмонэктомии. В результате применения подобного комбинированного лечения удается излечить ряд больных [Bagshawe K. D., 1969; Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982].

F. Cassano и соавт. (1978) считает, что лечение солитарных метастазов должно быть хирургическим, J. R. Romero и соавт. (1974) придерживаются мнения, что хирургическое лечение легочных метастазов показано при от-

сутствии клинических и рентгенологических признаков активности опухоли в течение 6—12 мес, а по мнению E. Wilkins и соавт. (1961), такая операция до удаления первичной опухоли нежелательна.

Опыт хирургического лечения легочных метастазов трофобластических опухолей имеют немногие авторы. H. Brigand и M. Merlier (1960) оперировали 14 больных, из которых после лобэктомии здоровы 7. W. S. Tow (1967) у 4 больных удалил солитарные метастазы. P. A. Fantoni и соавт. (1971) удалил единичные метастазы в легком у больной с хорионэпителиомой и деструирующим пузырным заносом, обе больные живы больше 5 лет. По данным K. Kunishima и соавт. (1975), операции подверглись 15 больных, из которых 12 живы в сроки наблюдения от 2 мес до 13 лет.

А. А. Давиденко (1977) приводит результаты хирургического лечения 3 больных с хорионэпителиомой, из которых живы двое. Shirley и соавт. (1972) при солитарных метастазах в легкие оперировал 4 больных, затем применил химиотерапию, в результате чего была достигнута полная ремиссия. Из 6 больных, оперированных Edwards и соавт. (1975) по поводу опухолей, не поддающихся излечению с помощью химиотерапии, 3 здоровы после операции и 3 умерли от метастазов.

J. D. Sink и соавт. (1981) у 5 больных с метастазами хорионэпителиомы в легких, устойчивыми к воздействию химиотерапии, произвели резекцию легкого, 3 из них здоровы. Авторы подчеркивают, что хирургическое лечение целесообразно только при наличии солитарных метастазов в легком. R. H. Begent и K. D. Bagshawe (1982), имея опыт лечения 700 больных с трофобластической болезнью, придерживаются подобного мнения в отношении операции при метастазах в легких.

De France и соавт. (1974) описали случай массивного гемоторакса, развившегося у больной с метастазами в легких через 2 мес после медицинского аборта. При операции произведена резекция кровоточащего участка плевры. Подобное наблюдение описано T. Johnson и соавт. (1979): при торакотомии было произведено дренирование плевральной полости с эвакуацией геморрагической жидкости.

Y. Tomoda и соавт. (1983), наблюдавшие 111 больных с трофобластическими опухолями матки с метастазами в легких, установили, что хирургическое лечение метастазов было эффективным у больных, не получавших

химиотерапию. У всех оперированных больных отмечена полная ремиссия, 3-летняя выживаемость составила 80%. Авторы указывают, что операцию на легких следует производить в тех случаях, когда уровень ХГ ниже 1000 ЕД до операции сохраняется в течение 70—80 дней.

Рентгенологический метод позволяет контролировать эффективность проводимого лечения. При чувствительности опухоли трофобласта к противоопухолевым препаратам легочные метастазы обычно концентрично уменьшаются в размерах и постепенно исчезают. При больших легочных поражениях иногда в таком очаге появляются участки фиброзной ткани или кальцификации и у излеченных больных длительное время (на протяжении всего времени наблюдения) рентгенологически в легких определяются патологические очаги. В подобной ситуации требуется оценить все другие клинические данные, прежде всего динамику содержания ХГ (длительность отрицательной реакции), для решения вопроса об излеченности больной.

Мы в течение многих лет наблюдаем несколько больных с подобной рентгенологической картиной и считаем их излеченными. Аналогичные случаи описаны S. H. Tow (1967), W. P. Cockoshott и J. P. Hendrickse (1969), C. S. Everts и соавт. (1973).

H. A. Sweft и J. L. Wastcoft (1974) приводят несколько наблюдений, в которых больных после успешного применения химиотерапии авторы считали излеченными, несмотря на наличие стабильной рентгенологической картины в легких — патологические очаги в зоне бывших метастазов. При гистологическом исследовании патологических очагов, удаленных из легких при диагностической торакотомии, обнаруживался только фиброз ткани с выраженной капсулой.

По мере накопления опыта успешного применения химиотерапии при легочных метастазах трофобластических опухолей число таких наблюдений будет увеличиваться. В подобных случаях, при стойком и длительном исчезновении других клинических проявлений трофобластической болезни, целесообразно чаще прибегать к диагностической торакотомии с гистологическим исследованием материала, полученного из рентгенологически определяемых очагов поражения, для подтверждения излеченности больной. В случае обнаружения опухолевых клеток следует удалить резистентную к химиотерапии опухоль.

О целесообразности хирургического лечения метастазов во влагалище также нет единого мнения. Каждый автор основывает свои рекомендации (удалять или не удалять метастазы) на собственном опыте, который, как правило, ограничен небольшим числом наблюдений. Например, Bower и соавт. (1965) рекомендуют обшивать основание опухолевого узла, но оно, как правило, дает лишь кратковременный эффект. Мы удаляем метастатические опухоли влагалища. Если это возможно, то нередко для гемостаза приходится производить также перевязку внутренних подвздошных артерий.

Мы убедились в том, что лечение метастазов во влагалище не простая проблема, так как нередко эти опухоли оказываются малочувствительными к химиотерапии, а кровотечения из распадающихся опухолей ослабляют больную и даже опасны для жизни.

Метастазы в параметральной клетчатке в ряде случаев можно легко удалить. При массивной инфильтрации тканей проведение операции затруднено из-за кровотечений. Вследствие этого, если внутренние подвздошные артерии доступны для перевязки, терапию следует начинать с этой манипуляции. В связи с техническими трудностями удаления опухоли, а также нерадикальным характером такой операции при метастазах в параметрии эффективнее и безопаснее подвергнуть больную химиотерапии или дополнительной лучевой терапии.

При метастазах хорионэпителиомы в кишечнике также проводят хирургическое лечение, чаще всего в связи с кишечной непроходимостью или кровотечением.

C. B. Hammond и соавт. (1980) 4 больным произвели резекцию кишки по поводу метастатического поражения и кровотечения из метастатической опухоли, 3 из них живы.

Стойкое 5-летнее излечение у больных с трофобластической болезнью после хирургического лечения оказалось низким даже при процессах, ограниченных пределами матки, а тем более при наличии тех или иных метастазов. По данным Park и Lees (1950), из 295 больных с метастатической хорионэпителиомой только 32 (11%) остались живы после хирургического лечения, у 29 из них были метастазы во влагалище или в пределах параметральной клетчатки и только у 3 — метастазы в легких. Больные с метастазами умирали в среднем в течение 4 месяцев после установления диагноза. По данным E. Novak и S. Seah (1954), после экстирпации матки при хорион-

эпителиоме до одного года и более жили всего 17,5% больных. По результатам J. I. Brewer и соавт. (1963), после гистерэктомии 5-летняя выживаемость больных с трофобластическими опухолями равнялась 31,9%; при ограничении процесса пределами матки — у 41,1%, при наличии метастазов — у 19,2% больных. Выживаемость при 5-летнем наблюдении при метастатической хорионэпителиоме составляла 5% [Hreschyshyn M. M. et al., 1967]. У оперированных больных описано также возникновение поздних рецидивов заболевания — через несколько лет [Bagshawe K. D., 1969; Paranjothy, Samuel, 1971]. Низкая эффективность хирургического вмешательства как единственного метода лечения при хорионэпителиоме потребовала поиска новых методов лечения. При хорионэпителиоме применяли лучевое и гормональное лечение. В связи с успехами химиотерапии, выявившимися в последние годы, значительно уменьшились значение хирургического вмешательства и показания к его применению. В настоящее время выработаны определенные показания к оперативному вмешательству при трофобластических опухолях. Его обязательно применяют при комплексном лечении.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Начиная с 20-х годов нашего столетия стали появляться сообщения об использовании лучевой терапии для лечения хорионэпителиомы. Некоторые авторы наблюдали положительный эффект при лучевом лечении хорионэпителиомы у отдельных больных. Однако непостоянство благоприятного эффекта явилось причиной того, что при данном заболевании лучевое лечение как самостоятельный метод большого распространения не получил и его применяли преимущественно в сочетании с оперативным вмешательством, а иногда и с дополнительным гормональным лечением.

Лучевое воздействие обычно использовали либо после оперативного вмешательства (как дополнительное облучение малого таза), либо при лечении метастазов. Послеоперационное облучение малого таза как метод профилактики метастазов в настоящее время признан нецелесообразным.

При метастатическом поражении клетчатки параметрия еще в период, когда не было химиопрепаратов, мы применили при комбинированном лечении 6 больных

наружное облучение неудаленных во время операции метастатических опухолей в параметральной клетчатке и наблюдали полное их исчезновение.

При наличии метастазов во влагалище, наряду с наружным применяют и внутриполостное облучение влагалища. И. Д. Нечаева и В. М. Дильман применили наружное облучение (дополненное в отдельных случаях аппликациями ^{60}Co во влагалище) как при комбинированном, так и комплексном лечении 145 больных с трофобластической болезнью. Из 17 больных с метастазами хорионэпителиомы умерли 6. Авторы делают заключение, что наружное облучение можно применять как компонент комплексного лечения в отдельных случаях, например при плохой переносимости лекарственных противоопухолевых препаратов и при неполной ремиссии от применения операции и химиотерапии.

Лучевое лечение иногда оказывалось успешным при метастазах в легких, однако такие наблюдения единичны [Габелов А. А., Струцовская С. В., Gingliner M. A., 1952; Browne F. J., 1957].

В наблюдениях K. D. Bagshawe наоборот, облучение оказалось неэффективным при метастатическом поражении легких при хорионэпителиоме.

Лечение метастатических опухолей в печени, почках, полых внутренних органах с применением химиотерапии часто оказывается неэффективным, в таких случаях используют лучевое воздействие. D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz (1982) у 9 больных наряду с комбинированной химиотерапией применили облучение печени и отметили положительный эффект у 3 из них. Авторы подчеркивают, что лучевое лечение может осложниться кровотечением из метастазов, а также постлучевым гепатитом. Лучевое лечение при метастатическом поражении других внутренних органов, по сообщениям различных авторов, также малоэффективно.

При трофобластических опухолях наибольшие трудности возникают при лечении больных с метастатическим поражением головного мозга. По данным K. D. Bagshawe, при применении телегамматерапии в комбинации с химиотерапией у некоторых из этих больных удавалось достичь ремиссии. В наблюдениях C. B. Hammond и J. C. Weed (1980) у 3 из 7 больных с метастазами в мозг, получавших комбинированную химиотерапию и облучение, произошла полная ремиссия. T. J. Stilp и соавт. (1972) описали несколько случаев излечения больных с метастазами

в головной мозг после комплексного лечения, включавшего операцию — удаление опухоли, послеоперационную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией. В этих наблюдениях больные подвергались операции по жизненным показаниям, и диагноз устанавливался только после гистологического исследования удаленной опухоли.

Изучение литературы позволяет сделать заключение, что лучевой метод при трофобластических опухолях матки уступает по эффективности химиотерапии. Однако в сравнении с химиотерапией лучевое лечение не дает серьезных осложнений, может быть применено на любом ограниченном участке тела и на любой глубине, поэтому облучение можно применять для лечения больных с метастазами трофобластических опухолей матки во влагалище, органах малого таза, мозге при плохой переносимости химиопрепаратов и при опухолях, резистентных к лекарственной терапии.

В серии наших наблюдений лучевое лечение: дистанционная рентгенотерапия или гамма-терапия, близкофокусная рентгенотерапия и внутриполостная гамма-терапия — в комплексном лечении применено 62 больным трофобластическими опухолями матки. У большинства больных произведено облучение малого таза после удаления матки в процессе химиотерапии, чаще всего при метастатическом поражении параметральной клетчатки, а также с профилактической целью, или облучение метастазов влагалища. Лечебный эффект отмечен у 50% больных при облучении как метастазов влагалища, так и опухолевых инфильтратов, расположенных в параметральной клетчатке. У нескольких больных было проведено облучение метастазов в легких (при резистентности опухоли к противоопухолевым препаратам), эффект от лечения был отмечен лишь при одностороннем поражении легкого. Облучение головного мозга было предпринято у одной больной с диссеминированной хорионэпителиомой, развившейся во время беременности, но без успеха.

Мы считаем лучевой метод достаточно эффективным при ограниченных поражениях влагалища и параметральной клетчатки. Облучение следует применять при комплексном лечении больных с трофобластическими опухолями матки при наличии следующих показаний: 1) метастазы в параметральной клетчатке после оперативного удаления матки; 2) метастазы во влагалище после удаления матки; 3) при резистентности метастатических опухолей к химиотерапевтическому воздействию.

Существующие режимы химиотерапии. Трофобластические опухоли оказались высокочувствительными к химиотерапии. Они явились единственным видом злокачественных новообразований человека, которые могут быть излечены с помощью химиотерапии даже при наличии множественных метастазов. Достигнутые успехи в лечении трофобластических опухолей способствовали тому, что в короткий срок, исчисляемый двумя десятилетиями, коренным образом изменились методы лечения и представления о судьбе больных.

В связи с недостаточной эффективностью хирургического и лучевого лечения постоянно велись интенсивные поиски лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований. В 1949 г. появилось сообщение M. Purrault и соавт. о кратковременном, но заметном эффекте при воздействии на метастатическую хорионэпителиому противоопухолевым препаратом Н-365 (параоксипропиофенон). Исчезновение метастазов в легких отмечали при применении 8-азагуанина [Jamamoto, 1953, цит. по Hreschyhyn M. M. et al., 1961], а также после терапии эмбихином [Anderson H. E. Disgard J. B., 1954; Beecham C. T. et al., 1965]. Однако лечение этими препаратами не получило широкого распространения.

Перспективным препаратом представлялся антагонист фолиевой кислоты — метотрексат, который тормозил рост беременной матки у экспериментальных животных [Hertz R., Tullner W., 1949] и вызывал спонтанный аборт у женщин [Thiersch J., 1952]. В 1956 г. M. C. Li и соавт. применили этот препарат при лечении метастатической хорионэпителиомы матки. Они добились полной регрессии метастазов у 3 больных и тем самым открыли новую эру в лечении трофобластических опухолей. В 1958 г. R. Hertz сообщил результаты лечения 27 больных с диссеминированными трофобластическими опухолями, объединенными впервые термином «трофобластическая болезнь». В 1961 г. этот автор сообщил об опыте лечения 63 больных метотрексатом, который часто применял в дополнение к хирургическому вмешательству. Он наблюдал полную ремиссию у 72% больных, у которых лечение начинали в первые 4 мес от начала заболевания. Таким образом, была установлена эффективность метотрексата при лечении метастатических форм хорионэпителиомы. В дальнейшем этот препарат стали применять при трофобластических опухолях матки без метастазов.

Методика применения метотрексата, используемая большинством авторов, разработана R. Hertz. Препарат применяют per os, внутримышечно и внутривенно (разовая доза 20—30 мг в день) в течение 5 дней с интервалом между курсами 7—12 дней.

В разных странах быстро накапливался опыт успешного лечения трофобластических опухолей метотрексатом. Первоначально его применяли по преимуществу после оперативного вмешательства. Некоторые авторы [Holland J. F., 1958; Chau D. P., 1962; Lewis J. K., 1966, 1970; Dapnnt O., 1970] проводили лечение до удаления первичной опухоли.

Во ВОНЦ АМН СССР с 1961 г. химиотерапия стала обязательным компонентом комплексного лечения прежде всего хорионэпителиомы. Первоначально всегда при комплексном лечении выполняли операцию — расширенную экстирпацию матки с придатками, затем производили наружное облучение малого таза, а при метастазах во влагалище, не удаленных хирургическим путем, облучение влагалища (наружное и внутриполостное). При метастазах хорионэпителиомы применяли различные противоопухолевые препараты: митомицин С, сарколизин, но ввиду слабовыраженного эффекта их использование при трофобластических опухолях было признано нецелесообразным. Затем стали широко применять метотрексат. Наряду с выраженным эффектом от применения метотрексата было выявлено его токсичное действие, которое в зависимости от индивидуальных особенностей организма проявляется по-разному. Поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (гиперемия слизистой оболочки полости рта, язвенный стоматит, боли в желудке, кишечнике, печени, тошнота, рвота, расстройство стула) особенно часто развивается после приема препарата в таблетках. Наблюдается также депрессия костного мозга, реже — поражение печени, центральной нервной системы, кожная сыпь. Токсические явления в большинстве случаев исчезают в течение первых 10 дней после прекращения лечения, но возможны и летальные исходы из-за токсического действия препарата [Bagshawe K. D., 1969; Hertz R., 1978].

Противопоказанием к применению препарата является недостаточность деятельности печени, почек, костного мозга.

Для снижения токсического воздействия метотрексата на организм применяют активированный уголь, реже —

фолиевую кислоту (лейковорин). K. D. Bagshawe (1964) впервые применил антидот метотрексата — цитроворум-фактор. D. P. Goldstein и соавт. (1979) лечили 51 больную с трофобластической болезнью при отсутствии метастазов метотрексатом в высоких дозах на курс (4 мг/кг) и цитроворумом — по 0,4—0,6 мг/кг. Препараты вводили через день: метотрексат — по 0,1 мг/кг внутримышечно, на следующий день цитроворум — по 0,1 мг/кг внутримышечно, курс лечения 8 дней. У 88% больных получена полная ремиссия после одного курса лечения.

Мы считаем, что применение антидотов оправдано и целесообразно при регионарном введении антифолиевых препаратов для уменьшения токсического действия, так как некоторое количество их все же попадает в общий ток крови. При методах системного воздействия антифолиевыми препаратами применение фолиевых препаратов снижает эффективность лечения. По этой причине мы не использовали их для ликвидации осложнений. Введение больших доз метотрексата, а затем и других химиопрепаратов не получило широкого распространения из-за выраженных токсических реакций при отсутствии увеличения эффективности лечения. При дальнейшем применении метотрексата было установлено, что препарат эффективен далеко не во всех случаях трофобластических опухолей.

Параллельно с применением метотрексата проводили испытания многих других противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия.

Трофобластические опухоли матки оказались в разной степени чувствительными ко многим противоопухолевым препаратам. Остановимся на некоторых из наиболее распространенных лекарственных средств.

Алкилирующие средства. Наиболее эффективным из этой группы оказался нитромин, с помощью которого N. Ichizuka (1964) более чем у 50% больных с метастазами хорионэпителиомы матки добился полной ремиссии. Препараты данной группы иногда применяют при комбинированном лечении: ТиоТЭФ [Brewer J. I., 1963], циклофосфан [Bagshawe K. D., 1969], хлорамбуцил [Bagshawe K. D., 1969; Li M. C., 1971; Hammond C. B. et al., 1973], 5-фторурацил [Sung H. C., 1967; Hertz R., 1978]. Применение ТиоТЭФ не дало эффекта в наблюдениях H. C. Sung (1962). И. Д. Нечаева и В. М. Дильман применили его у 6 больных и только у одной наблюдали исчезновение одиночного метастаза в легком. Сарколизин,

примененный нами в комбинированном лечении у 7 больных при распространенных процессах, только у 2 дал частичный временный эффект.

Антиметаболиты пуринового обмена (6-меркаптопурин). Впервые 6-меркаптопурин в сочетании с метотрексатом при лечении хорионэпителиомы применил R. Hertz (1958). H. C. Sung и соавт. (1962) использовали 6-меркаптопурин в дополнение к гистерэктомии при лечении 67 больных с хорионэпителиомой, из которых у 59 имелись метастазы. Лечение позволило получить полную ремиссию у 52% больных. Препарат назначали по 6 мг/кг per os или внутривенно ежедневно в течение 10 дней, курсовая доза 3000—3500 мг, интервал между курсами 4 нед. В применявшемся нами режиме интервалы между курсами сокращали до 10 дней.

Меркаптопурин оказывает сильное токсическое действие прежде всего на кровь. H. C. Soong наблюдал 3 летальных случая от применения препарата. Самостоятельного широкого применения препарат не получил из-за указанных осложнений, но его используют в сочетании с метотрексатом [Bagshawe K. D., 1969], а также при устойчивости к воздействию метотрексата [Давиденко А. А., Каюкова Т. Н., 1970; Li M. C. и др.]. Обычно через 2 нед после окончания курса лечения появляются лейкопения и тромбоцитопения. Нередко наблюдаются также поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, альбуминурия, кожная сыпь.

6-Меркаптопурин мы применили у 140 больных, при этом только у 32 больных — как единственный противоопухолевый препарат. У 2 больных отмечено полное исчезновение множественных метастазов в легких. Однако не у всех больных наблюдался столь выраженный эффект и не все больные могли принять нужную дозу этого препарата. Основным препятствием для лечения 6-меркаптопурином служила лейкопения. Препарат использовали в основном в комплексе с другими препаратами, особенно часто при резистентности опухоли к метотрексату.

ДОН (6-лиазо-5-оксо-1-норлейцин) — антагонист глютамина. Впервые препарат был применен R. Hertz при лечении больных с хорионэпителиомой, резистентной к метотрексату. Некоторый терапевтический эффект отмечен D. P. Karnofsky и соавт. (1955). Авторы считают допустимым его применение в комбинированной химиотерапии.

Онколитические алкалоиды раститель-

ного происхождения. R. Hertz (1961) применял винлейкобластин (винбластин) при отсутствии чувствительности трофобластической опухоли к метотрексату. Препарат вводили внутривенно по 3—6 мг 2 раза в течение 3 дней, при этом отмечен незначительный эффект. T. Hasegawa (1967) лечил винбластином 40 больных с трофобластическими опухолями, применяя препарат до 0,1—0,15 мг/на 1 кг массы тела 1 раз в неделю. Терапевтический эффект получен у 7 из 12 больных с хорионэпителиомой и у половины из 28 больных с деструирующим пузырным заносом и пузырным заносом. А. Т. Аббасов и соавт. (1970) наблюдали ремиссию у 3 из 5 больных с хорионэпителиомой матки (у 2 имелись метастазы в легких и влагалище).

K. D. Bagshawe (1969) применяли препарат по 10 мг внутривенно ежедневно в течение 2—3 дней, общая доза на курс 20—30 мг, интервал между курсами 2—3 нед. Эффект часто наблюдается после первого курса лечения, но препарат лучше применять в период между введениями других противоопухолевых препаратов. Токсическое действие препарата — частые запоры, особенно в первые дни лечения. K. D. Bagshawe приводит данные литературы о 59 больных, леченных этим препаратом. У 4 из них при отсутствии метастазов достигнута полная ремиссия и у 27, у большинства из которых не было метастазов, наблюдался лишь кратковременный эффект. Однако автор рекомендует включать этот препарат в комбинированную химиотерапию.

В ВОНЦ АМН СССР в настоящее время винбластин и винкристин применяют в комбинированной химиотерапии злокачественных форм опухолей трофобласта.

Винкристин вводят по 1 мг внутривенно ежедневно в течение 2—3 дней. Общая доза на курс 2—3 мг, интервал между курсами 2—3 дня.

Антибиотики. В литературе имеются указания на применение препаратов из группы противоопухолевых антибиотиков — актиномицина D, саркомицина, митомицина C. G. T. Ross и соавт. (1962) применили противоопухолевый антибиотик актиномицин D (дактиномицин) у 13 больных с метастазами трофобластических опухолей, резистентных к метотраксату, и добились полной ремиссии у 6 и частичного эффекта у 5 больных. В дальнейшем (1965) авторы применяли эти препараты в различной последовательности. Они наблюдали полную ремиссию у 47% больных, у которых лечение начинали с метотрексата

и продолжали актиномицином D, и у 57% больных при первоначальном применении актиномицина D, а затем метотрексата.

Лечение трофобластических опухолей актиномицином D, проведенное H. Osathanod и соавт. (1975), позволило добиться полного излечения 94% больных без метастазов и 6% больных, имевших метастазы. Этим была доказана высокая эффективность наравне с метотрексатом данного препарата при опухолях трофобласта.

Дактиномицин (актиномицин D) вводят внутривенно из расчета 12—15 мг/кг на 1 кг массы тела ежедневно в течение 5 дней. Общая доза препарата на курс лечения 600—700 мг/кг, интервал между курсами 8—10 дней. В настоящее время наиболее распространен следующий режим введения дактиномицина: по 500 мг внутривенно 2 раза в неделю, общая доза препарата на курс 3 мг, интервал между курсами 2—3 нед. При введении препарата отмечаются токсические реакции: тошнота, депрессия костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), но препарат не оказывает токсического воздействия на паренхиму печени. Нами у 7 больных с хорионэпителиомой, имевших множественные метастазы, применен митомицин C: у одной больной после удаления матки достигнуто полное исчезновение метастазов в легких и параметрии.

C. M. Yim и соавт. (1979) установили эффективность блеомицина при трофобластических опухолях матки: у 3 из 5 больных отмечено стойкое снижение секреции ХГ. Блеомицин с винбластином и цис-платиной также вызвали ремиссию у 2 больных, которые оказались резистентными к комбинированной химиотерапии [Surwit E. A., Hammond C., 1980], но роль и механизм действия этого препарата при трофобластических опухолях еще не установлены [Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982].

В ВОНЦ АМН СССР проведено испытание большой группы противоопухолевых антибиотиков отечественного производства. Первым испытывали хризомаллин. Он применен у 135 больных: у 51 больной как единственный препарат, а у других — в сочетании с другими препаратами. При применении одного хризомаллина у 25 больных с хорионэпителиомой матки, имевших метастазы, живы 15, клиническое выздоровление наблюдалось у 60%.

Мы применяли митомицин „C" 8 больным, аурантин 19, брунеомицин 4 и оливомицин 16 больным. Однако лечение оказалось недостаточно эффективным, либо сопровождалось выраженными токсическими реакциями (пос-

ледний препарат). В связи с низкой эффективностью и выраженными осложнениями широкого применения при лечении трофобластических опухолей матки эти препараты не получили.

В последние годы для лечения трофобластических опухолей, резистентных к химиотерапии, используют карминомицин и адреамицин.

Отечественный противоопухолевый антибиотик рубомицин оказался довольно эффективным при трофобластических опухолях как при самостоятельном применении, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Антибиотик применяют из расчета 1 мг на 1 кг массы тела больной в различных режимах, в частности по 30—40 мг внутривенно 2 раза в неделю в течение 2—3 нед, общая доза на курс лечения — 160—280 мг. Эффект иногда можно наблюдать уже после второго курса лечения. Препарат вызывает осложнения — лейкопению, тромбоцитопению, тошноту.

При появлении токсикоза лечение прерывается до ликвидации осложнений.

У ослабленных больных после операции мы применяли рубомицин по 20 мг внутривенно через 1—2 дня (введение препарата иногда начинали на 5—6-й день после операции). Использовали и высокие одноразовые дозы препарата, который вводился один раз в неделю или один раз в 5 дней. Наиболее распространенный режим лечения рубомицином: по 30—40 мг внутривенно через 2—3 дня, общая доза на курс лечения 240—400 мг. Средняя общая доза препарата, котсрую больная должна получить при нескольких циклах лечения для достижения терапевтического эффекта, составила 950 мг, или 17 мг на 1 кг массы тела больной. Рубомицин используют для лечения больных с трофобластической опухолью, у которых установлена резистентность к метотрексату. В связи с отсутствием в настоящее время методов определения чувствительности опухоли к тому или иному противоопухолевому препарату, выбор лекарственного препарата для лечения каждой больной с трофобластической опухолью матки является всегда до известной степени пробным.

В процессе лечения больных с хорионэпителиомой матки установлено, что некоторые опухоли не чувствительны к избранному противоопухолевому препарату. Иногда отмечается кратковременный эффект, а затем развивается устойчивая резистентность. В таких случаях препарат заменяют (например, после метотрексата при-

меняются противоопухолевые антибиотики — рубомицин или дактиномицин).

Осложнения при лечении химиопрепаратами. Все противоопухолевые лекарственные препараты оказывают на организм больной токсическое воздействие разной степени выраженности, которое в зависимости от индивидуальной чувствительности проявляется по-разному. В связи с этим не все больные могут принять тот или иной лекарственный препарат в надлежащей дозе из-за токсических реакций. Общим для всех противоопухолевых препаратов является угнетение лейкопоэза и тромбоцитопоэза. Повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта более характерно для метотрексата. Поражение слизистых оболочек вначале проявляется гиперемией слизистых полости рта и зева, затем возникают боли при жевании и глотании. Через 1—2 дня появляются мелкие изъязвления на слизистой оболочке щек, десен, неба. Больных беспокоят тошнота, боли в желудке, возникает рвота. Если эти явления не ликвидируются через 3—4 дня, то развиваются стоматит, расстройство стула с появлением слизи и даже крови в каловых массах. Иногда параллельно с этим появляется сыпь на коже. В редких случаях наблюдается поражение печени — токсический гепатит. При лечении рубомицином и дактиномицином также отмечаются подобные осложнения, но поражение кишечника во всех случаях менее выражено.

Для борьбы с развившимися осложнениями применяют полужидкую пищу (слизистые отвары), наряду с обильным питьем — назначают парентеральное введение жидкостей и полоскание рта дезинфицирующими растворами. Обязательно общеукрепляющее лечение: повторные трансфузии крови, плазмы и т. д. По стихании проявлений осложнений (в среднем через 2 нед) начинается следующий курс химиотерапии. При нерезко выраженном побочном действии (гипертония зева, стоматит) лечение возобновляют через 7—10 дней. Следует иметь в виду,что при повторных курсах лечения осложнения иногда развиваются значительно раньше (на 2—3-й день после окончания или даже во время приема препарата). При первых же проявлениях осложнений лечение следует прервать, так как повторные осложнения гораздо труднее поддаются лечению.

Накопленный опыт — излечение метастазов хорионэпителиомы с помощью химиотерапии позволил нам при-

менять ее как самостоятельный метод при лечении трофобластической болезни без удаления первичной опухоли матки.

Этому способствовало появление сообщений об успешном применении химиотерапии в подобных условиях. C. P. Manahan и соавт. (1961), применяя при лечении больных с трофобластическими новообразованиями один метотрексат, добились излечения 22 молодых женщин. Из них 14 имели метастазы в легких. У 16 в последующем возникла беременность, закончившаяся нормальными родами.

C. B. Hammond и соавт. (1967) при лечении неметастатических опухолей трофобласта метотрексатом получили полную ремиссию у 93% больных. У 21 из 54 больных затем произошли нормальные роды. Полученные результаты свидетельствовали о победе над тяжелым заболеванием без применения калечащей операции у молодых женщин, что позволило сохранить у них репродуктивную функцию.

Hasegawa и соавт. (1967) проводили 7 больным внутриартериальную перфузию митоциминοм C без оперативного удаления матки. Биологическая реакция становилась отрицательной через 7—50 дней, и тогда дополнительно с профилактической целью, назначали курс лечения метотрексатом.

K. D. Bagshawe (1963) предложил применять при хорионэпителиоме без метастазов регионарную химиотерапию методом инфузии без удаления матки. Автор вводил метотрексат по 25 мг ежедневно и одновременно per os 6-меркаптопурин по 200 мг в день и фолиевую кислоту по 9—15 мг. Инфузии продолжались 10—20 дней. Затем K. D. Bagshawe (1964) применил инфузионную химиотерапию у больных при опухолях, ограниченных маткой, но резистентных к системной химиотерапии. Выздоровели 5 больных, которым проводили продолжительные инфузии 5—15 дней, а также ежедневно внутримышечно вводился цитроворум.

G. B. Maroulis и соавт. (1975), применив внутриартериальную инфузию метотрексата у 5 больных, у которых не было эффекта от системного введения этого препарата, у 2 из них добились полной ремиссии. Авторы отмечают высокий процент осложнений в виде тромбофлебитов и инфекций, в связи с чем применение внутриартериальных инфузий противоопухолевых препаратов они считают возможным лишь при резистентности опухоли и локальном

поражении (например, опухоль в матке или метастазы в печени).

Эффективность лечения распространенных форм трофобластических опухолей матки при последовательном применение различных противоопухолевых препаратов в соответствии с их эффективностью в большинстве случаев не превышает таковую при монохимиотерапии. В связи с этим во избежание ранних осложнений и для усиления терапевтического эффекта проводимого лечения мы считаем целесообразным сочетать противоопухолевые препараты, дающие токсические реакции различного типа.

В работах разных авторов с 1960 по 1970 г. отмечается, что у многих больных с трофобластическими опухолями матки при применении монохимиотерапии любым из противоопухолевых препаратов наблюдались большой процент резистентных форм и высокая смертность. J. T. Ross и соавт. (1965) установили, что больные, у которых отмечается высокое содержание ХГ, длительное течение заболевания до начала лечения и метастазы в печени и мозге, не чувствительны к монохимиотерапии. Авторы выделили их в группу «высокого риска». Из 8 таких больных только у 3 была получена полная длительная ремиссия от применения метотрексата и актиномицина D. C. B. Hammond и соавт. (1970) у 10 больных с трофобластической болезнью с множественными метастазами применили комбинированную химиотерапию: метотрексат — актиномицин D — хлорамбуцил и у 7 больных добились полной ремиссии. У 7 больных с метастазами в мозг комбинированная химиотерапия была дополнена лучевой терапией (локальное облучение очага поражения) и только у одной больной получен полный терапевтический эффект. Основываясь на полученных результатах, авторы сделали заключение, что у больных с трофобластической болезнью с множественными метастазами лечение следует начинать с комбинированной химиотерапии.

Показанием к лечению противоопухолевыми лекарственными препаратами больных с трофобластической болезнью является: 1) наличие гистологически верифицированной хорионэпителиомы, деструирующего пузырного заноса и пузырного заноса по показаниям; 2) наличие трофобластической болезни, установленной на основании клинических данных без гистологического подтверждения диагноза; 3) выявление метастазов трофобластических опухолей; 4) длительное сохранение или увеличение секреции ХГ после удаления пузырного заноса.

Монохимиотерапия

Лечение одним из противоопухолевых препаратов применяют с профилактической целью после удаления пузырного заноса у больных с наличием неблагоприятных в прогностическом отношении клинических признаков.

После полного излечения больных с трофобластической болезнью мы также рекомендуем проводить два-три профилактических курса с интервалами в 4 нед для закрепления полученного успеха с целью ликвидации оставшихся в организме опухолевых клеток.

С лечебной целью монохимиотерапия применяется больным с трофобластическими опухолями I, II и даже III стадиями. Условия для применения монохимиотерапии: 1) длительность заболевания не более 6 мес (исключение составляют больные, у которых хорионэпителиома развивалась наряду с нормальной беременностью или возникла вскоре после родов); 2) небольшие размеры первичной опухоли матки; 3) метастазирующий пузырный занос; 4) метастазы деструирующего пузырного заноса; 5) единичные метастазы хорионэпителиомы в легких при отсутствии опухоли в матке. Лечение ослабленных больных, особенно в послеоперационном периоде, мы начинаем с введения одного из противоопухолевых препаратов, так как у таких больных чаще возникают токсические реакции. Опыт показывает, что при чувствительности опухоли к избранному препарату состояние больных быстро улучшается и они способны перенести массированное лечение — комбинированную химиотерапию. При отсутствии эффекта от монохимиотерапии мы в дальнейшем применяем комбинацию из нескольких противоопухолевых препаратов.

Режимы монохимиотерапии. Метотрексат применяют обычно в следующих режимах: а) по 15—20 мг per os или внутримышечно в течение 5 дней. Общая доза на курс 75—125 мг, интервал между курсами 7—10 дней. При появлении признаков токсичности лечение прекращают. При введении препарата особенно при приеме его per os, у большинства больных отмечается поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, в связи с чем подобное лечение назначают крайне редко; б) по 30—40 мг внутривенно 2 раза в неделю в течение 2—3 нед. Общая доза на курс с профилактической целью 120—160 мг, с лечебной 180—280 мг. Интервал между курсами 2—3 нед. При развитии токсических реакций введение препа-

рата прерывают на 3—5 дней, при стойком и резко выраженном токсическом воздействии лечение данным препаратом прекращают.

Оценку эффективности производят после трех курсов лечения. При отсутствии эффекта метотрексат заменяют другим противоопухолевым препаратом. Уменьшение метастазов в легких при лечении метотрексатом обычно наблюдается после введения 300—450 мг препарата.

Дактиномицин вводят внутривенно по 500 мг 2 раза в неделю, суммарная доза 3 мг, интервал между курсами 2—3 нед. Препарат можно назначать всем больным. Дактиномицин не обладает гепатотоксичными свойствами, поэтому после перенесенных заболеваний печени (включая и лекарственные гепатиты) рекомендуем применять данный препарат.

Рубомицин вводят внутривенно по 30—40 мг 2 раза в неделю, суммарная доза 120—240 мг (лечение проводят в течение 2—3 нед). Лечение рубомицином обычно легко переносится больными, противопоказаний к его применению практически нет.

Комбинированная химиотерапия

Комбинированную химиотерапию применяют при злокачественных формах трофобластической болезни: 1) при больших размерах первичной опухоли матки, т. е. размеры матки превышают таковые при 10-недельной беременности; 2) при длительности заболевания свыше 6 мес; 3) при наличии множественных метастазов; 4) если хорионэпителиоме предшествовали роды; 5) если в анамнезе у больной имелись повторные пузырные заносы; 6) в случаях развития резистентности опухоли к тому или иному противоопухолевому препарату.

Приводим режимы комбинированной химиотерапии, разработанные в ВОНЦ АМН.

Режим № 1: метотрексат по 30 мг внутримышечно 2 раза в неделю, дактиномицин по 500 мг внутривенно 2 раза в неделю, винбластин по 10 мг внутривенно 1 раз в неделю. Суммарные дозы химиопрепаратов на курс: метотрексата 120 мг, дактиномицина 3 мг, винбластина 30 мг. Лечение продолжается 3 нед, повторные курсы проводят через 2—3 нед.

Режим № 2: метотрексат по 30 мг внутримышечно 2 раза в неделю, рубомицин по 40 мг внутривенно

2 раза в неделю, винкристин по 1,5 мг внутривенно 1 раз в неделю. Суммарные дозы химиопрепаратов на курс: метотрексата 120 мг, рубомицина 360 мг, винкристина 4,5 мг. Курс лечения 3 нед, интервал между курсами 2—3 нед.

Выбор режима комбинированной химиотерапии произвольный, но если больная ранее получала лечение одним противоопухолевым препаратом, который оказался неэффективным, применяют тот режим, в который не входит опробованный химиопрепарат. Лечение следует проводить при количестве лейкоцитов не менее $3{,}5 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов не менее $150 \cdot 10^9$/л.

После исчезновения всех признаков заболевания (включая два отрицательных исследования на содержание ХГ) мы проводим еще 2—3 курса профилактического лечения, снизив суммарные дозы химиопрепаратов на $^1/_3$.

Если лечение в каком-либо режиме оказалось неэффективным, то необходимо применить другой режим. При отсутствии эффекта от обоих режимов, для лечения резистентных форм опухолей трофобласта применяют следующие режимы полихимиотерапии.

Режим № 3: блеомицин по 15 мг внутривенно 2 раза в неделю, адриамицин по 50 мг внутривенно в 1-й и 8-й день, платидиам по 20 мг внутривенно в 1, 2, 3-й день. Суммарные дозы химиопрепаратов на курс: блеомицина 60 мг, адриамицина 100 мг, платидиама 60 мг. Лечение продолжают 2 нед, интервал между курсами 3 нед.

Режим № 4: блеомицин по 15 мг внутривенно 2 раза в неделю, адриамицин по 50 мг внутривенно в 1-й и 8-й день, циклофосфан по 800 мг внутривенно в 1-й и 8-й день. Суммарные дозы химиопрепаратов на курс: блеомицина 60 мг, адриамицина 100 мг, циклофосфана 1600 мг. Лечение продолжают 4 нед, интервал между курсами 3 нед. После исчезновения всех проявлений заболевания больным проводят еще два курса профилактической химиотерапии.

Зарубежные авторы при лечении больных с трофобластической болезнью высокого риска и с резистентными формами опухолей трофобласта применяют другие режимы комбинированной химиотерапии. M. C. Li (1961) предложил проводить химиотерапию тремя противоопухолевыми препаратами:

1) метотрексат по 15 мг внутримышечно ежедневно, актиномицин D по 8—10 мг внутривенно ежедневно, хлорамбуцил по 8—10 мг per os ежедневно, курс лечения 5 дней;

2) МАС-метотрексат по 0,3—0,4 мг/кг внутримышечно или внутривенно, актиномицин D по 10—12 мг внутривенно, циклофосфан — по 3 мг/кг per os или внутривенно. Препараты вводят одновременно ежедневно, курс лечения 5 дней.

Этот режим включает высокие дозы метотрексата (1000 мг/м^2 внутривенно) для усиления концентрации препарата в спинномозговой жидкости. Однако проникновение метотрексата в спинномозговую жидкость ограничивается гематоэнцефалическим барьером, в связи с чем концентрация препарата в ней низкая.

Режим VBP: винбластин в дозе 9 мг/м^2 внутривенно, блеомицин по 20 мг/м^2. Оба препарата вводят в 1-й день лечения. Цис-платину по 20 мг/м^2 вводят в течение 5 дней. Введение винбластина и цис-платины повторяют через 21 день, блеомицин вводят 1 раз в неделю, т. е. и во время перерывов в лечении двумя другими препаратами. Режим лечения высокотоксичен, требующий постоянного пребывания больной в стационаре.

Режим комбинированной химиотерапии с применением цитроворум-фактора [Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982].

Курс лечения рассчитан на 8 дней.

1-й день — компацина 25 мг внутримышечно,
метотрексата 1 мг/кг внутримышечно,
актиномицина D 12 мкг/кг,
циклофосфана 3 мг/кг.

2-й день — компацина 25 мг,
цитроворума 0,1 мг/кг внутримышечно,
актиномицина D12 мкг/кг,
циклофосфана 3 мг/кг.

3-й день — компацина 25 мг,
метотрексата 1 мг/кг,
актиномицина D 12 мкг/кг,
циклофосфана 3 мг/кг.

4-й день — компацина 25 мг,
цитроворума 0,1 мг/кг,
актиномицина D 12 мкг/кг,
циклофосфана 3 мг/кг.

5-й день — компацина 25 мг,
метотрексата 1 мг/кг,
актиномицина D 12 мкг/кг,
циклофосфана 3 мг/кг.
6-й день — цитроворума 0,1 мг/кг.
7-й день — метотрексата 1 мг/кг.
8-й день — цитроворума 0,1 мг/кг.

K. D. Bagshawe (1976) предложил режим комбинированной химиотерапии из семи препаратов при метастатической болезни у больных высокого риска.

День	Время введения	Лечение
1-й	7 ч	Гидротерапия — 500 г изотонического раствора хлорида натрия внутривенно
	13»	То же
	19»	Актиномицина D 0,5 мг
2-й	1»	Гидротерапия
	7»	Винкристина 1 мг/м^2
		Гидротерапия
	19»	Метотрексата 100 мг/м^2
		Актиномицина D 0,5 мг
3-й	19»	Актиномицина D 0,5 мг
		Циклофосфана 500 мг/м^2
		Фолиевой кислоты 14 мг (внутримышечно)
4-й	1 »	Фолиевой кислоты 14 мг (внутримышечно)
	7»	То же
	13»	То же
	19»	Фолиевой кислоты 14 мг (внутримышечно)
		Актиномицина D 0,5 мг
5-й		
6-й	Без лечения	
7-й	Без лечення	
8-й		Циклофосфана 500 мг/м^2
		Адриамицина 30 мг/м^2

E. A. Surwit и C. B. Hammond (1980), применив режим, предложенный K. D. Bagshawe 6 больным с метастазами трофобластической болезни,которые были резистентны к другому режиму комбинированной химиотерапии, у 5 добились полной ремиссии при слабовыраженных токсических проявлениях. Другие авторы также отмечают, что этот режим оказался менее токсичным, чем применение комбинации метотрексата — дактиномицина — хлорамбуцила.

Режимы комбинированной химиотерапии, предложенные зарубежными авторами, тяжело переносятся больными, трудно выполнимы, высокотоксичны. Эффективность их, по данным литературы, не имеет существенных раз-

личий с другими режимами, в связи с чем мы не имеем веских оснований рекомендовать их для практического применения.

В заключение отметим, что для проведения лечения любым противоопухолевым препаратом требуется определенная подготовка врача: знание основных характеристик противоопухолевых препаратов, особенно осложнений, вызываемых ими, строгое соблюдение показаний к применению в соответствии с особенностями заболевания и организма больной. Вследствие этого проведение химиотерапии является очень ответственной задачей. Такое лечение должно быть строго обоснованным. Проведение его при неустановленном диагнозе, например при нормально протекающей беременности, может привести к тяжелым последствиям. План лечения каждой больной должен быть строго индивидуальным с учетом общего состояния, массы больной, распространенности опухолевого процесса и наличия сопутствующих заболеваний.

Наблюдение за больными трофобластической болезнью в процессе химиотерапии

На современном этапе непременным условием успешного лечения больных химиопрепаратами является квалифицированное тщательное наблюдение за больными в процессе лечения. Задачи наблюдения: 1) предотвращение или снижение токсических реакций; 2) контроль за результатами лечения.

Полноценность наблюдения за эффективностью проводимой терапии обеспечивается применением современных диагностических методов-рентгенологического, биологического, иммунорадиологического и других методов. При составлении плана лечения врач должен иметь исходные данные, характеризующие состояние больной. Учитывая, что химиотерапия может вызвать угнетение гемопоэза, функции печени и почек, необходимо систематически проводить анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, электролитов плазмы. При применении противоопухолевых препаратов адриамицина и платидиама необходимы также определение содержания мочевины и креатинина, проведение электрокардиографии, так как указанные препараты обладают кардиотоксичным и нефротоксичным свойствами.

В настоящее время, основываясь на собственном опыте и данных литературы, можно обоснованно утвер-

ждать, что выбор метода лечения при трофобластических опухолях зависит от гистологической формы заболевания, распространенности опухолевого процесса, общего состояния больной, состояния кроветворной системы, состояния внутренних органов, выраженности аллергических реакций. Лечение тем или иным методом необходимо дополнять мероприятиями, направленными на общее укрепление организма: систематическими гемотрансфузиями, введением белковых и солевых растворов, витаминотерапией и т. д.

При развитии осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении противоопухолевых препаратов требуется внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия и других растворов для устранения интоксикации, а также местное лечение в зависимости от токсических проявлений. При развитии тошноты и рвоты применяются инъекции но-шпы, церукала, полоскание полости рта раствором ромашки, при стоматитах применяются смазывание язвенной поверхности в полости рта маслом шиповника, облепихи, медом. При язвенных стоматитах, гастритах и колитах рекомендуют обильное питье минеральной щелочной воды, отвара ромашки, масла шиповника и облепихи. При развитии этих осложнений необходимо прекратить введение противоопухолевых препаратов. Нередко развивающиеся при применении антиметаболитов значительные повреждения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта могут способствовать развитию инфекции, особенно стафилококковой. Лечение антибиотиками следует проводить с целью подавить инфекцию и восстановить нормальную бактериальную флору в кишечнике. Для этого целесообразно применять коли- и лактобактерин.

В процессе химиотерапии обязательно исследование электролитов плазмы, особенно при возникновении рвоты и диареи. При выраженной гипокалиемии необходимо применять внутривенное вливание хлорида калия. Гипокальциемия может развиться при токсических осложнениях, вызванных применением дактиномицина. В этих случаях для лечения применяют внутримышечные инъекции глюконата кальция. У больных, длительно подвергающихся химиотерапии, иногда развивается токсический гепатит. Дополнительные исследования производят по показаниям. Определение состояния кроветворной системы, печени, почек до лечения помогает при выборе противоопухолевого препарата. Из всех противоопухолевых пре-

паратов наибольшее число тяжелых осложнений отмечено при применении метотрексата.

В процессе химиотерапии могут возникнуть анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Исследование крови для определения содержания лейкоцитов и тромбоцитов во время лечения следует проводить 2 раза в неделю. При развитии лейкопении и тромбоцитопении лечение следует прервать на несколько дней и определять содержание лейкоцитов и тромбоцитов через день или ежедневно (по показаниям). Лейкопения, тромбоцитопения, а также анемия являются показаниями к проведению гемотрансфузий. Развитие стойкой лейкопении приводит к ослаблению защитных сил организма больной.

Контроль за эффективностью химиотерапии. При трофобластических опухолях матки в отличие от всех других новообразований человека в настоящее время имеется обширный арсенал современных методов диагностики, которые позволяют контролировать эффективность проводимого лечения и судить о прогнозе заболевания.

Следить за эффективностью проводимого лечения помогает в первую очередь определение содержания гонадотропных гормонов. В процессе химиотерапии контроль за содержанием ХГ проводят 2 раза в неделю. Это позволяет выявить чувствительность опухоли к тому или иному препарату и составить определенное представление о прогнозе заболевания. Снижение содержания ХГ происходит у больного неодинаково и зависит прежде всего от распространенности опухолевого процесса, общего состояния больной и чувствительности опухоли к применяемым препаратам. Резкое снижение уровня ХГ после первого курса химиотерапии наблюдали И. Д. Нечаева и В. М. Дильман у большинства больных, однако в наших исследованиях не отмечено подобной зависимости.

Большинство авторов указывают, что прогноз хуже у больных с высоким титром ХГ, чем с низким [Новикова Л. А., Григорова Т. М., 1968; Нечаева И. Д., Дильман В. М., 1976; Curry S. L. et al., 1975; Hertz R., 1978; Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982, и др.]. Наряду с этим у части больных отмечаются низкие показатели ХГ в течение всего заболевания при гистологически и клинически доказанных проявлениях трофобластической опухоли. Почему это происходит? Рядом исследователей в эксперименте обнаружено иммунодепрессивное действие ХГ. Т. А. Стас (1979) при изучении иммунологической реактивности больных с трофобластической болезнью в

ВОНЦ АМН СССР было установлено, что показатели иммунологического статуса больных с трофобластическими опухолями обратно пропорциональны уровню ХГ: чем выше содержание ХГ, тем более угнетены реакции клеточного иммунитета. Это подтверждает иммуносупрессивное влияние гормона. Автором также впервые установлено, что снижение исходных показателей иммунологического статуса является неблагоприятным прогностическим признаком при трофобластических опухолях матки.

Первичное лечение больных с трофобластической болезнью можно считать законченным только после исчезновения всех клинических проявлений заболевания и нормализации уровня ХГ. После завершения лечения, в период ремиссии, проводят клиническое наблюдение за больными с постоянным контролем мочи на ХГ: первые 2 мес 1 раз в неделю, затем 2 раза в месяц, а через полгода ежемесячно, а в последующем каждые $1^1/_2$ мес до $1^1/_2$—2 лет, при этом рекомендуют предохраняться от беременности. Как правило, стойкое исчезновение ХГ в первые месяцы ремиссии служит определенной гарантией излечения. Однако для полного заключения о прогнозе следует учитывать клинические данные и результаты изучения иммунологической реактивности организма больной.

Пока не получен ответ на основной вопрос, имеется ли взаимосвязь между значительным успехом химиотерапии трофобластических опухолей и иммунным ответом, основанном на гистонесовместимости организма больной и опухоли. Ряд авторов считают, что реакция иммунного отторжения, возникающая от гистонесовместимости ткани хорионэпителиомы и материнского организма, действует синергично с противоопухолевыми препаратами [Hert R., 1978]. J. L. Lewis (1972) полагает, что определенную роль в чувствительности опухоли к химиотерапии играет иммунологическая толерантность, так как отмечено, что больные с небольшой длительностью заболевания до лечения и низким содержанием ХГ имеют бóльшие возможности для излечения, чем больные с длительным промежутком времени от начала заболевания до лечения и с высоким уровнем ХГ. Как установлено в наших исследованиях, показатели иммунологического статуса больных с трофобластическими опухолями обратно пропорциональны уровню ХГ: чем выше содержание ХГ, тем более угнетены реакции клеточного иммунитета.

Снижение исходных показателей иммунологического статуса, выявленное у больных с трофобластическими

опухолями, мы считаем неблагоприятным прогностическим признаком. В связи с этим лечение таких больных даже при отсутствии метастазов должно быть более интенсивным: лечение следует начинать либо с полихимиотерапии, либо с операции — экстирпации матки.

Показатели клеточного иммунитета у больных с трофобластическими опухолями быстро восстанавливаются в процессе лечения и коррелируют со снижением экскреции ХГ, что является благоприятным прогностическим признаком. Как сниженные, так и нормальные показатели клеточного иммунитета во много раз возрастают после первого курса эффективной химиотерапии. Это сочетается со значительным снижением уровня ХГ и уменьшением признаков заболевания на 50% и более, что предполагает подключение иммунологических механизмов.

Нами установлено также, что исходные показатели реакции замедленной гиперчувствительности с ДНХБ и торможения миграции лейкоцитов являются достаточно информативными в оценке прогноза заболевания. Исходные показатели реакций спонтанного розеткообразования и бласттрансформации лимфоцитов оказались непоказательными для оценки иммунологического статуса больных трофобластическими опухолями. Однако изменение показателей этих реакций в процессе химиотерапии коррелирует с эффективностью проводимого лечения и в 91,6% случаев соответствует благоприятному прогнозу заболевания. Поэтому эти данные дают основание использовать эти реакции при контроле за эффективностью проводимого лечения.

Тазовую ангиографию производят до начала лечения: при наличии определяемых опухолей в матке или других отделах малого таза повторное диагностическое исследование выполняют не раньше чем через 2 мес и далее по показаниям. Обязательным является заключительное исследование для констатации исчезновения опухоли.

Гистеросальпингография в процессе химиотерапии с целью оценки эффективности ее была повторно применена нами у 25 больных с трофобластическими опухолями матки. У 6 больных при контрольном исследовании отмечено прогрессирование заболевания, что проявлялось увеличением количества всех выявленных ранее признаков патологического процесса и развитием деструкции стенки матки, у 4 больных впоследствии была удалена матка. Данные гистеросальпингографии полностью совпали с операционными находками.

У 11 леченых больных при контрольной гистеросальпингографии отмечена положительная динамика: опухоль и дефекты наполнения исчезли; контуры матки стали более ровными, проходимость маточных труб восстановилась. На основании результатов проведенного исследования таким больным в дальнейшем проводились профилактические курсы лекарственной терапии.

У 8 больных наряду с положительной динамикой в результате проведенного лечения оставались признаки опухолевого процесса в матке, выявленные при гистеросальпингографии, зубчатость контура стенки матки и негомогенность рентгеновской тени матки, что свидетельствовало о наличии опухоли. Этим больным была продолжена химиотерапия.

У больных с поражением матки в пределах слизистой оболочки при отрицательных данных ангиографии контроль за химиотерапией проводили наряду с определением содержания ХГ методом гистеросальпингографии.

Рентгенологический контроль за состоянием легких в процессе лечения производят один раз в месяц. У излеченных больных исследование легких выполняют каждые 3 мес на протяжении одного года, затем — 2 раза в год.

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД

По мере совершенствования диагностики и методов терапии различных форм трофобластических опухолей в ВОНЦ АМН СССР с 1960 по 1980 г. четко прослеживается изменение лечебной тактики и отдаленных результатов лечения больных трофобластическими опухолями матки. В период с 1961 по 1965 г. широко использовали оперативное вмешательство и лучевую терапию. Первые химиотерапевтические препараты только проходили клиническое испытание. В последующие годы (1966—1970) ведущее место в лечении трофобластических опухолей заняла противоопухолевая лекарственная терапия. В течение 1971—1975 гг. в условиях, когда химиотерапию стали широко применять для лечения всех больных с трофобластическими опухолями, основное внимание уделялось разработке оптимальных режимов введения химиопрепаратов для повышения эффективности и снижения токсичности химиотерапии. В последующие годы широко использовались различные схемы комбинированной химиотерапии, разрабатывались показания к хирургическому методу, а также применению профилактической химиотерапии

после удаления пузырного заноса и излечения больных с хорионэпителиомой и деструирующим пузырным заносом.

Подобная эволюция во взглядах на лечение трофобластической болезни наблюдалась во всех ведущих клиниках мира. Достигнутые успехи в лечении данного заболевания обусловлены применением химиотерапии. Однако с помощью одной химиотерапии, как единственного метода лечения оказалось возможным добиться положительных результатов только у 48% больных [Li M. C., 1971]. В лечении же метастатических форм заболевания были нередко неудачи, в связи с чем стали широко использоваться различные сочетания препаратов. На IX Международном противораковом конгрессе (1966) были представлены результаты лечения больных с метастатическими трофобластическими опухолями. Результаты лечения лекарственными препаратами различных форм трофобластических заболеваний оказались почти равнозначными. При воздействии метотрексатом и винбластином (1956—1961) было достигнуто излечение 48% больных с хорионэпителиомой и 47% с деструирующим пузырным заносом. При использовании метотрексата и дактиномицина были излечены 76% больных с хорионэпителиомой и 74% больных с деструирующим пузырным заносом. Однако у 24% больных с хорионэпителиомой опухоли оказались устойчивыми к названным лекарственным препаратам, и их совместное использование с добавлением нитромина дало хорошие результаты лишь у одной больной.

Дальнейшие исследования показали, что на результаты лечения оказывают влияние как степень распространенности опухолевого процесса, так и ряд клинических признаков, отягощающих общее состояние больной, которые были объединены под термином «высокий риск» заболевания. В дальнейшем при планировании лечения стали учитываться и эти факторы.

Лечение трофобластической болезни по стадиям. П у з ы р н ы й з а н о с. Основным методом лечения пузырного заноса является его удаление путем выскабливания матки. В связи с этим гистологическое исследование любого материала, полученного при выскабливании, должно быть обязательным, так как при небольших сроках беременности пузырный занос может оказаться нераспознанным при визуальном осмотре этого материала.

При нераспознанном пузырном заносе и больших размерах матки иногда производят кесарево сечение и его удаление через операционный разрез. К удалению матки

при пузырном заносе прибегают в связи с сильным маточным кровотечением. Некоторые зарубежные специалисты производят гистерэктомию у больных в возрасте старше 40 лет, которые не желают в дальнейшем иметь беременности.

Лечение трофобластической болезни при опухолях, ограниченных пределами матки (I стадия). В зависимости от показаний при I стадии трофобластических опухолей применяют хирургическое лечение или химиотерапию. Мы начинаем лечение с оперативного вмешательства при угрозе разрыва или разрыве матки опухолью, больших размерах опухоли матки (если размеры матки соответствуют 12-недельной беременности и более), у больных старше 50 лет, если размеры матки превышают таковые при 10-недельной беременности.

У больных молодого возраста производят экстирпацию матки, у больных старше 50 лет удаляют также и придатки матки. Необходимость в хирургическом лечении может возникнуть также в процессе химиотерапии при появлении признаков внутрибрюшного кровотечения при некрозе опухоли с угрозой развития сепсиса или при неэффективности медикаментозного лечения.

В остальных случаях лечение начинают с химиотерапии. При этом применяют либо монохимиотерапию, либо комбинированную химиотерапию. Монохимиотерапию (метотрексатом, дактиномицином или рубомицином) назначают больным с небольшими опухолями матки и при длительности заболевания не более 6 мес. Комбинированную химиотерапию применяют при длительном течении заболевания, во всех случаях развития хорионэпителиомы после родов или когда опухоль возникла во время беременности одновременно с развитием плода, при больших размерах опухоли матки свыше 12-недельного срока беременности. Комбинированную химиотеранию проводят при отсутствии терапевтического эффекта после трех курсов монохимиотерапии. При этом препарат, оказавшийся неэффективным или крайне токсичным, исключают.

Другие исследователи придерживаются примерно такой же тактики лечения.

Большинство зарубежных специалистов, также как и при пузырном заносе, при трофобластических опухолях I стадии производят удаление матки у больных старше 40 лет и даже в более молодом возрасте у тех женщин, которые не желают в дальнейшем иметь детей.

Обсуждая роль хирургического лечения при трофобластических опухолях, которые оказались нечувствительными к химиотерапии, J. Lewis и соавт. (1966) сообщают, что у 3 из 56 больных после интенсивной химиотерапии развилась устойчивость к лекарственным препаратам: 2 больным произведена гистерэктомия и они выздоровели, у 3-й больной развились множественные метастазы, от которых она умерла.

Некоторые авторы при неэффективности химиотерапии у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции прибегают к консервативным операциям — производят резекцию пораженного участка матки. В выборе объема и участка матки для такой операции помогает предоперационная ангиография [Goldstein D. R., Berkowitz R. S., 1982]. Однако при подобных операциях нет полной уверенности в их радикализме, в связи с чем они не получили распространения.

Нужно отметить, что у всех наблюдавшихся нами больных с деструирующим пузырным заносом лечение которых начинали с химиотерапии, она оказалась неэффективной, и многим производили экстирпацию матки в связи с разрывом опухоли и внутрибрюшным кровотечением. В дальнейшем все больные с данной формой трофобластической опухоли излечены. Несколько больных с опухолевым процессом, ограниченным пределами матки, по разным причинам не получали после операции профилактическую химиотерапию. Эти больные здоровы в течение 5—8 лет.

Отношение к больным с трофобластической болезнью I стадии должно быть чрезвычайно ответственным. Следует всегда помнить о том, что такая трактовка степени распространенности опухолевого процесса крайне условна, так как в кровеносном русле больной могут циркулировать опухолевые клетки или у нее могут быть нераспознанные метастазы. В связи с этим прежде всего нужно быть твердо уверенным, что стадия заболевания определена точно, поскольку это важно для выбора плана лечения. Кроме того, как установлено в наших исследованиях, угнетение защитных сил организма больной, выявляемое при изучении иммунологического статуса, также неблагоприятно отражается на течении заболевания и влияет на прогноз заболевания. Эти данные также необходимо учитывать при планировании первичного лечения.

Лечение трофобластической болезни с метастазами во влагалище и параметральной клетчатке, маточных трубах и

яичниках (II стадия). План лечения таких больных зависит от гистологической формы трофобластической опухоли, а также от степени поражения и может меняться в зависимости от клинического течения заболевания.

Хирургическое вмешательство применяют при сильных кровотечениях (наружном и внутрибрюшном), при разрыве или угрозе разрыва матки опухолью, наличии метастазов во влагалище или в придатках, некрозе опухоли и развитии септического состояния. В таких случаях при лапаротомии вначале производят перевязку внутренних подвздошных артерий, а затем — удаление опухолевоизмененной матки. Вопрос о сохранении яичников решают во время операции, учитывая возраст больной, степень вовлечения в опухолевый процесс придатков матки и технические условия. Метастазы во влагалище удаляют после лапаротомии вторым этапом операции.

Иногда при кровотечении из метастазов, расположенных во влагалище, или при поражении параметральной клетчатки, при больших размерах опухолей и невозможности их удалить производят лишь перевязку внутренних подвздошных артерий, затем применяют химиотерапию или лучевую терапию. В некоторых случаях метастатические опухоли влагалища приходится удалять после получения частичного эффекта от химиотерапии или в процессе химиотерапии при массивном некрозе метастатической опухоли.

Основным методом лечения больных с трофобластическими опухолями матки II стадии является химиотерапия. Монохимиотерапию применяют при небольших опухолевых очагах, расположенных как в матке, так и в других отделах гениталий, при длительности заболевания после абортов и пузырного заноса не более 6 мес. В остальных случаях лечение больных начинают с применения комбинированной химиотерапии. При отсутствии эффекта после трех—четырех курсов комбинированной химиотерапии производят замену противоопухолевых препаратов. Если отсутствует эффект от комбинированной химиотерапии первичной опухоли матки, то выполняют экстирпацию матки. В комплексном лечении больных с трофобластической болезнью II стадии может быть с успехом применена лучевая терапия, особенно в тех случаях, когда имеется стриктура мочеточника, гидронефроз почки, и применение химиопрепаратов, особенно метотрексата, не показано.

При адекватном лечении большинство больных с тро-

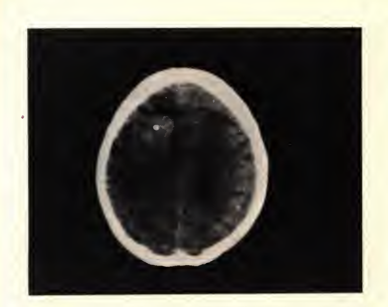


Рис. 21. Компьютерная томограмма. Метастаз хорионэпителиомы матки в мозге: большой опухолевый очаг в левой височно-теменной области (указан белой точкой).

фобластической болезнью II стадии могут быть полностью излечены. Однако при лечении нередко возникают осложнения, связанные с внезапным усилением кровотечений как из матки, так и из метастазов, расположенных во влагалище, иногда из-за быстрого некроза опухолей, что требует срочного оперативного вмешательства. В связи с этим план лечения больных может часто меняться и излечение больных наступает после использования всех методов лечения — химиотерапии, хирургического и лучевого метода.

Лечение трофобластической болезни с метастазами в легких (III стадия). При наличии у больных с трофобластической болезнью метастазов в легких с поражением или без поражения матки, придатков матки или клетчатки малого таза диагностируют III стадию заболевания. Чаще всего это тяжелый контингент больных, лечение которых представляет трудную задачу, а прогноз заболевания плохой.

План лечения для каждой больной должен составляться индивидуально в зависимости от ее общего состояния, размеров первичного очага и поражения легких,



Рис. 22. Рентгенограмма легких. Единичные метастазы хорионэпителиомы матки в легких.

наличия других метастатических поражений и сопутствующих заболеваний, длительности заболевания. При выборе метода лечения больных III стадией учитывают совокупность клинических признаков заболевания, обусловленных наличием множественных метастазов.

Основным методом лечения является химиотерапия. Применение монохимиотерапии допустимо при единичных мелких метастазах в легких, которые являются единственным проявлением метастатического поражения (рис. 21, 22). В других ситуациях всегда применяют комбинированную химиотерапию (рис. 23).

Показания к хирургическому лечению III стадии ограничены. Гистерэктомию производят при маточных кровотечениях (наружном или внутрибрюшном), некрозе опухоли с развитием септического состояния, после излечения метастазов в легких при резистентности первичного опухолевого очага в матке.

О проведении оперативного вмешательства при метастазах в легких и показаниях к нему единого мнения нет



Рис. 23. Рентгенограмма легких той же больной после лечения. Исчезновение метастазов.

(результаты такого лечения приведены выше). Мы считаем, что по мере накопления опыта лечения больных с легочными местастазами будут выработаны более четкие и обоснованные показания к применению операций на легких.

При солитарных метастазах и реже при множественных метастатических опухолях, резистентных к химиотерапии, при излеченности первичной опухоли матки, мы применяем хирургическое лечение — резекцию легкого или лобэктомию, реже — пульмонэктомию.

Лечение трофобластической болезни с метастазами в отдаленные органы (IV стадия). При наличии у больных с трофобластической болезнью отдаленных метастазов в жизненно важные органы — мозг, печень, почки, желудочно-кишечный тракт и др. у них диагностируют IV стадию заболевания. У всех этих больных гистологической формой опухоли является хорионэпителиома и у большинства возникновение заболевания связано с родами.

При лечении больных с IV стадией трофобластической болезни всегда применяют комбинированную химиотерапию. Во всех случаях назначают интенсивную химиотерапию с короткими интервалами между курсами — не больше 2—3 нед. При таком лечении, к сожалению, быстро развиваются токсические осложнения. При метастазах в мозг K. D. Bagshawe (1976) вводит метотрексат в спинномозговой канал, однако E. A. Surwit и C. B. Hammond (1980) считают такое лечение неэффективным.

Хирургическое лечение при IV стадии трофобластической болезни применяется очень ограниченно и по жизненным показаниям, иногда в срочном порядке, в частности при наличии комплекса симптомов, свидетельствующих об угрозе разрыва матки, при больших ее размерах, склонности к обильным кровотечениям, некрозе опухоли с угрозой развития сепсиса. Показания к операции могут возникнуть в любой момент как со стороны первичного очага в матке, так и метастатического очага, локализующегося в любом органе и тканях организма больной, как в процессе химиотерапии, так и во время перерывов между курсами лечения.

Облучение нельзя рекомендовать как самостоятельный метод лечения заболевания, но он может явится необходимым компонентом в комплексе лечебных мероприятий, особенно при поражении влагалища, параметральной клетчатки, мозга и печени. Облучение мозга дает иногда неплохие результаты. K. E. Brace (1968) у 5 из 21 больной после облучения мозга отметил нормализацию титра ХГ и у одной больной — уменьшение неврологических симптомов; из 16 умерших у 5 на вскрытии найдено несколько опухолевых очагов в мозгу. В наблюдениях J. C. Weed и C. B. Hammond (1980) из 14 больных, получивших комбинированную химиотерапию и облучение мозга у 7 отмечена полная ремиссия. К 1982 г. авторы имели опыт лечения 19 больных с метастазами в мозг и отметили эффективность его у 43% из них. D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz при метастазах в мозг наряду с комбинированной химиотерапией применяют лучевое лечение локально в суммарной дозе до 3000 рад. Если нет эффекта от стандартной схемы комбинированной химиотерапии — MAC (метотрексат, актиномицин D, хлорамбуцил), то применяют комбинацию BP (винбластин, блеомицин, цисплатина) [Schlaerth J. B., и соавт., 1980].

Лечение метастазов в печени — не менее трудная за-

дача. При применении химиотерапии результаты плохие. D. P. Goldstein и соавт. (1967) лишь у одной больной после неэффективного применения химиотерапии вводили дактиномицин в печеночную артерию и через 3 нед констатировали наступление полной ремиссии.

Лучевую терапию (облучение по 200 рад, всего 10 сеансов) при метастазах в печени наряду с комбинированной химиотерапией проводили D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz у 9 больных, из которых выжили только 3. Лучевое лечение может осложниться кровотечением из метастазов. Применение более высоких доз для облучения метастазов не показано из-за возможности развития постлучевого гепатита. Высокая токсичность противоопухолевых препаратов также не позволяет применять их в больших дозах.

Таким образом, несмотря на то что при метастазах трофобластических опухолей в печени применение комбинированной химиотерапии и лучевой терапии возможно, прогноз у больных, которым проводили подобное лечение, плохой [Goldstein D. C., Berkowitz R. S., 1982].

В случаях успешного лечения больных с трофобластической болезнью любой стадии все больные, находящиеся в клинической ремиссии, получают профилактическую химиотерапию, обычно 3 курса с интервалом в 4 нед. В I и II стадиях в качестве профилактического лечения проводят монохимиотерапию предпочтительно противоопухолевым препаратом, оказавшимся наиболее эффективным при лечении. При III стадии трофобластической болезни в неосложненных случаях (наличие лишь единичных мелких опухолевых очагов в легких) также применяют один из противоопухолевых препаратов.

У всех больных с III стадией при значительном распространении опухолевого процесса и с IV стадией профилактическую химиотерапию проводят по схеме, применяющейся для лечения метастазов. В дальнейшем до конца года продолжают профилактическую химиотерапию одним из противоопухолевых препаратов, но интервалы между курсами лечения увеличивают до $1^1/_2$ — 2 мес.

Контроль за состоянием больной проводится по обычной схеме: ежемесячное исследование мочи на ХГ, рентгенологическое исследование легких 1 раз в 3 мес. Остальные методы исследования применяют по показаниям.

Высокая чувствительность опухолей трофобласта к лекарственным противоопухолевым препаратам изменила подход к лечению и позволила значительно улучшить результаты лечения больных с этим заболеванием. В настоящее время разработаны показания к применению того или иного метода лечения у больных со злокачественными формами трофобластической болезни в зависимости от гистологической формы и стадии заболевания.

Известно, что далеко не всех больных с распространенными формами удается излечить, применяя существующие методы лечения. В связи с этим особенно важно начать лечение больной, когда опухолевый процесс ограничен маткой. Об этом свидетельствуют результаты комплексного лечения больных с хорионэпителиомой в зависимости от методов, применявшихся во ВОНЦ АМН СССР на протяжении более 20 лет с 1960 по 1980 г. (табл. 10).

Таблица 10

Результаты лечения больных с хорионэпителиомой матки

Годы	Стадия заболевания	Число больных	Из них живы	%
1960—1965	I—II III IV	30 40 12	28 16 2	93 40
Всего...		82	46	56
1966—1970	I—II III IV	110 99 14	99 42 1	90 42
Всего...		223	142	64
1971—1975	I—II III IV	48 38 12	44 18	91 47
Всего...		98	62	63
1976—1980	I—II III IV	34 42 9	31 24	91 57
Всего...		85	55	65

В первые годы, когда основным методом лечения хорионэпителиомы являлся хирургический, реже использовали лучевую терапию, а химиотерапию применяли крайне редко, нам удалось излечить всего 56% больных, в частности только 40% больных с III стадией заболевания, имевших метастазы в легких. Когда противоопухолевая лекарственная терапия заняла ведущее место в лечении больных с хорионэпителиомой матки, число излеченных больных достигло 65%, а при III стадии — 57%. Улучшение результатов лечения хорионэпителиомы матки мы объясняем применением комбинированной химиотерапии у большинства больных с распространенным опухолевым процессом.

В литературе не приводятся раздельно результаты лечения трофобластических опухолей в зависимости от стадии заболевания и методов лечения. В основном выделяют больных с опухолью, ограниченной маткой (I стадия), и больных со всеми формами злокачественных опухолей трофобласта и метастатическим поражением. Кроме того, во многих работах, посвященных обсуждению результатов химиотерапии, не указывают, что больным одновременно проводили и хирургическое лечение. В связи с указанными моментами нет возможности привести точные цифровые данные о результатах лечения больных с трофобластической болезнью в зависимости от гистологической формы опухоли и стадии заболевания.

Нами получены следующие результаты лечения больных со злокачественными формами трофобластической болезни. При деструирующем пузырном заносе при I стадии заболевания с помощью хирургического лечения или комбинированного воздействия противоопухолевыми препаратами после оперативного удаления первичного опухолевого очага (мы уже указывали раньше, что данная форма опухоли ни в одном случае не была излечена только химиотерапией) — излечены все больные. При применении комбинированной химиотерапии в комплексе с хирургическим лечением при II стадии заболевания было достигнуто излечение всех больных, при III стадии заболевания — 92,6% больных. Отсутствие эффекта у остальных больных вызвано неправильным лечением до поступления в ВОНЦ АМН СССР: этим больным производили многократные выскабливания матки, поздно им начали специфическое лечение. Мы убеждены что при адекватном своевременном лечении можно добиться излечения 100% больных с деструирующим пузырном заносом всех стадий.

При хорионэпителиоме матки получены несколько иные

результаты лечения. При I стадии заболевания удается излечить лишь 92% больных. Таким образом, результаты лечения больных с хорионэпителиомой матки I стадии отличаются от результатов лечения больных с другими формами трофобластической болезни и даже в этой группе они не равнозначны.

Как показали наши исследования, на результаты лечения и прогноз заболевания оказывают влияние не только отягощающие факторы — маточные кровотечения, большие размеры матки и высокий уровень ХГ, но также и характер завершения беременности, предшествовавшей развитию хорионэпителиомы. Наиболее неблагоприятен прогноз в тех случаях, когда производили аборты с последующими многочисленными выскабливаниями матки, а также произошли роды или хорионэпителиома развилась во время беременности, завершившейся родами. В подобных ситуациях длительное бесконтрольное применение противоопухолевых лекарственных препаратов, к которым опухоль нечувствительна, приводит к ослаблению организма больной вследствие роста опухоли и развития токсических реакций.

В дальнейшем, при возникновении метастазов, лечение осложняется, так как необходимо применение различных противоопухолевых препаратов на фоне стойкой лейкопении и (или) тромбоцитопении. К тому же иногда приходится проводить оперативное вмешательство, чаще всего в связи с кровотечением или септическим состоянием больной. В результате лечение больной оказывается длительным и неэффективным.

При хорионэпителиоме матки II стадии полный эффект в лечении получен у 84% больных, III стадии — только у 45,5%. Это, как указывалось ранее, связано с тем, что большую группу составляли больные с обширным распространенным опухолевым процессом. В неосложненной стадии заболевания (метастазы в легких небольших размеров, если это единственная их локализация) излечение наступает у 90% больных. C. B. Hammond (1980) в подобной группе из 56 больных, получавших монохимиотерапию, отметил наступление полной ремиссии у 92% больных.

Для достижения полного эффекта — исчезновения всех признаков заболевания — у больных с распространенными формами хорионэпителиомы требуются более длительное лечение, частая смена противоопухолевых препаратов, применение хирургического и лучевого методов.

Рецидивы заболевания отмечены у 17% больных. В первый год с момента начала лечения умирали 32% больных с хорионэпителиомой матки, в следующий год из оставшихся в живых — еще 5%, а в последующем умирали только 0,6% больных. Следовательно, в основном те больные, лечение которых было эффективным и которые живы в течение года с момента начала лечения, имеют большие шансы быть здоровыми и в последующем. Иногда возникновение рецидива объясняется неизлеченностью первичной опухоли в матке, и заболевание может вновь проявиться спустя несколько лет после лечения и даже после нормальных родов. Возобновление заболевания следует связывать с активизацией опухолевых клеток, осевших в различных органах, в результате снижения сопротивляемости организма из-за инфекций, а возможно, и после эмоциональных стрессов и вследствие других, неизвестных пока причин.

Рецидивы метастазов в легких наблюдались в сроки от 1 до 12 лет, но чаще всего в первые 6 мес после окончания лечения. Больные этой группы умирали в основном (82%) в первый год от начала лечения.

Из больных с хорионэпителиомой матки, у которых имелись метастазы в легких (III и IV стадии), леченных различными методами, 5 лет живы и здоровы 32%. При анализе результатов применения различных методов лечения было установлено, что выживаемость больных с метастазами хорионэпителиомы в легких, которым наряду с химиотерапией произведено удаление матки, составила всего 23,6%. При этом выживаемость больных с метастазами в легких размером более 2 см в диаметре (15,4%) была в 5 раз меньше, чем у больных, у которых метастатические очаги поражения были меньше 2 см в диаметре (84,6%).

Ухудшение результатов лечения объясняется не хирурругическим вмешательством, а прежде всего тем, что данную группу составляли особо тяжелые больные — с большими опухолями матки, ослабленные длительными кровопотерями, инфекционными заболеваниями и интоксикацией, а также наличием множественных метастазов в различных органах.

И. Д. Нечаева и В. М. Дильман (1976) приводят данные о 145 больных с трофобластической болезнью, леченных в период с 1966 по 1971 г: все 43 больных с пузырным заносом здоровы в течение 5 лет наблюдения; 5-летняя выживаемость среди 42 больных с хорионэпителиомой

матки составила 92,2%, а среди 60 больных с метастатической хорионэпителиомой — 47,9%.

После проведения комплексного лечения при трофобластической болезни многие авторы наблюдали как токсические осложнения от применения химиопрепаратов, так и прогрессирование заболевания. E. A. Surwit и C. B. Hammond (1980) из 257 больных с трофобластической болезнью после лечения выявили рецидив заболевания у 6%, при этом в группе больных без метастазов — у 3%, а в группе больных с метастазами — у 26%. L. A. Clayton и соавт. (1982) рецидивы при неметастатических опухолях трофобласта отметили у 2,1% больных, а в группе больных «высокого риска» — у 21%. Продолжая свои исследования, J. C. Weed и соавт. (1983) приводит данные о 40% летальных исходов среди больных с трофобластической болезнью «высокого риска». При этом летальность, обусловленная токсичностью химиопрепаратов, достигала 28%.

Быстрее излечиваются больные с трофобластической болезнью при поражении, локализованном в матке. Из сводных данных разных авторов видно, что при применении монохимиотерапии и при комбинации противоопухолевых препаратов результаты почти одинаковы. В приводимых публикациях однако нет разделения больных в зависимости от гистологических форм опухолей и не указана частота проведения химиотерапии в комплексе с оперативным вмешательством (табл. 11).

Из представленных результатов и собственного опыта следует, что излечения трофобластических опухолей матки можно добиться, применяя любой из указанных выше противоопухолевых препаратов, но при трофобластических опухолях матки наиболее эффективны метотрексат, дактиномицин и рубомицин.

Принципиально важным достижением современного лечения методом химиотерапии является возможность не только ликвидировать трофобластические опухоли матки с помощью противоопухолевых лекарственных препаратов без оперативного удаления матки, но и сохранить у женщин менструальную и репродуктивную функции.

В ВОНЦ АМН СССР проведено исследование состояния менструальной функции у 180 больных; установлено, что восстановление менструального цикла у половины из них наблюдалось уже в процессе проведения химиотерапии или в течение 1—3 мес после ее завершения. Нарушения менструального цикла наблюдались у 9% больных. У всех этих больных при диагностическом выскабли-

Таблица 11

Опубликованные результаты лечения больных с трофобластической болезнью

Автор	Год опубликования	Противоопухолевые препараты	Число больных	Ремиссии, %
Неметастатическая трофобластическая болезнь				
Hammond	1967	Метотрексат	38	93
Hammond	1970	Метотрексат и дактиномицин	29	90
Brewer	1971	Метотрексат и дактиномицин или метотрексат, дактиномицин и хлорамбуцил	80	100
Goldstein D. P.	1975	Дактиномицин	31	94
Goldstein D. P.	1978	Метотрексат и циклофосфан	51	98
Метастатическая трофобластическая болезнь				
Hertz R.	1961	Метотрексат и винбластин	63	47
Ross	1965	Метотрексат и дактиномицин	50	74
Hammond	1970	Метотрексат и дактиномицин	29	72
Brewer	1971	Метотрексат, дактиномицин и циклофосфан, метотрексат, дактиномицин, хлорамбуцил	71	86
Goldstein D. P.	1975	Дактиномицин	39	67
Goldstein D. P.	1978	Метотрексат и циклофосфан	8	100

вании выявлена гиперплазия слизистой оболочки тела матки. Стойкая аменорея после лечения была у 4 больных.

Поскольку большинство больных были женщины молодого возраста, изучение и правильная оценка их трудоспособности и трудоустройства были актуальной задачей с социальной точки зрения. На предмет восстановления трудоспособности обследовано 340 больных в возрасте от 17 до 56 лет, у 232 (68,2%) из них были хорионэпителиома: I стадии у 33,2%, II стадии у 14,2%, III стадии у 20,8%.

В зависимости от метода лечения 340 больных разделены на две группы: 158 больных, получавших только

химиотерапию, и 182 больных, которым проводили комплексное лечение, включавшее наряду с химиотерапией оперативное удаление матки и в отдельных случаях лучевую терапию.

У 24,2% больных после комплексного лечения наблюдались вегетососудистые нарушения.

Из общего числа обследованных больных 86,0% до заболевания трудились на производстве. Больные с временной нетрудоспособностью (38%) вернулись к прежнему труду. Из остальных больных, которым установлена инвалидность, приступили к работе 87,4%. Большинство больных ВТЭК признавала инвалидами в течение 5 лет и более, хотя 60,2% вернулись к труду уже через 3 года после лечения и у многих произошли роды. На основании этого сделано заключение, что экспертные вопросы следует решать в зависимости от общего состояния, наличия осложнений, нозологической формы и стадии заболевания, а также трудовой направленности женщин [Лесакова Т. В., 1975; Савинова В. Ф., Лесакова Т. В., 1978].

В литературе уже имеется много сообщений о нормальных беременностях и родах у женщин после химиотерапии по поводу трофобластической болезни [Давиденко А. А., 1973; Патрикян И. Т. и др., 1973; Нечаева И. Д., Дильман В. М., 1976; Junge, 1973; Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982].

Из больных с трофобластической болезнью, находившихся в ВОНЦ АМН СССР после излечения с помощью химиотерапии беременность наступила у 68,7%. Число родов составило 45,3% от числа всех беременностей, 42,5% беременностей закончились искусственными абортами. К прерыванию беременности вынуждали нежелание женщины сохранять беременность, а также боязнь неблагоприятного течения беременности и родов, так как большинство беременностей возникало во время курса лечения или непосредственно после его окончания. Почти половина всех беременностей и родов протекали с осложнениями (угрожающие аборты, токсикозы второй половины беременности, преждевременные роды, предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Перинатальная смертность детей составила 9,3%. Врожденных уродств у родившихся детей не отмечено. Дети растут и развиваются нормально, сроки наблюдения свыше 10 лет. У ряда женщин родились и растут по 3 ребенка.

В литературе имеются сведения о неблагоприятном

течении беременности и родов и наличии уродств у новорожденных. И. Т. Патрикян и соавт. (1973) наблюдали 45 беременностей у 35 излеченных от трофобластической болезни женщин. У 20 из них беременности закончились нормальными родами, у 6 — самопроизвольным абортом, у остальных — медицинским абортом. Почти у половины больных течение беременности осложнилось токсикозом, анемией, угрозой недонашивания. У 2 детей выявлены пороки развития. В наблюдениях И. Д. Нечаевой и В. М. Дильмана у одной больной, получившей химиотерапию, наступила беременность, которую она не прерывала. Роды были преждевременными и ребенок умер. У другой больной беременность наступила сразу после окончания химиотерапии, роды наступили в срок, но с травмой плода, ребенок также умер.

Van Thiel и соавт. (1970) исследовали 50 женщин, получавших профилактическую химиотерапию. В дальнейшем у них было 88 беременностей, которые у 71 (81%) закончились нормальными родами, у остальных — спонтанными абортами. У 4% детей обнаружены аномалии развития.

P. A. Walden и K. D. Bagshawe (1976) наблюдали 36 женщин, которые после лечения имели 64 беременности: 45 (70,3%) закончились нормальными родами. Спонтанные аборты возникли у 15% женщин. Дефекты развития отмечены у 4,7% детей.

Наиболее многочисленную группу после излечения трофобластической болезни составляют женщины, получавшие лечение в трофобластическом центре США [Goldstein D. P., Berkowitz R. S., 1982]: 912 больных после лечения по поводу пузырного заноса в дальнейшем имели 782 беременности, завершившиеся у 511 (65,2%) нормальными родами, мертворожденные составили 0,5%, у 9,7% больных произошли преждевременные роды. Пороки развития отмечены у 5% детей. Спонтанными абортами закончилось 18,7% беременностей.

Больные с I стадией трофобластической болезни (186) после излечения имели 118 беременностей: 65% нормальных родов, 1% мертворожденных, 4% преждевременных родов. Аномалии развития плода отмечены в 4% случаев, самопроизвольные аборты — в 20%.

Таким образом, после излечения трофобластической болезни методом химиотерапии наблюдается осложненное течение последующих беременностей, родов, возможны аномалии развития детей. Процент этих осложнений отно-

сительно невелик и примерно одинаков в разных странах, т. е. у женщин разных национальностей.

Jung и соавт. (1973), пытаясь установить причину пороков развития у новорожденных, провели хромосомный анализ у 6 женщин, вылечившихся от трофобластической болезни, и родившихся у них детей. Авторы обнаружили изменения в хромосомах и делают заключение, что для безопасности развития плода следует увеличить интервал между лечением химиопрепаратами (в частности, метотрексатом) и зачатием до 1—2 лет. Беременности, наступившие в течение первого года после лечения, могут протекать без осложнений и завершаться нормальными родами. Однако в подобных случаях не исключается возможность рецидива опухоли и развития уродств плода. Учитывая трудности дифференциальной диагностики между рецидивом заболевания и нормальной беременностью, следует рекомендовать предохранение от беременности в течение первого года после окончания лечения, а после лечения метастатических форм трофобластической болезни в течение не менее $1^1/_2$—3 лет.

ПРОФИЛАКТИКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ФОРМ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ РЕЦИДИВОВ

В настоящее время из-за отсутствия четких представлений об этиологии трофобластической болезни нет гарантий полного излечения больных со злокачественными формами заболевания — хорионэпителиомой и деструирующим пузырным заносом. Неудовлетворительные результаты лечения хорионэпителиомы матки побуждали специалистов применять профилактические меры после удаления пузырного заноса. При обнаружении пузырного заноса производили удаление матки. Однако Chan наблюдал развитие хорионэпителиомы после гистерэктомии у 2,8% из 69 больных. По мнению K. D. Bagshawe, эта операция может предотвратить развитие деструирующего пузырного заноса, но неизвестно, будет ли снижен процент перехода в хорионэпителиому при рандомизированном исследовании в группах больных после гистерэктомии и без нее.

Использование химиотерапии в профилактических целях было начато J. L. Lewis и соавт. (1966), которые применили ее у больных с установленным диагнозом злокачественной трофобластической опухоли после хирургического удаления очага поражения. Еще раньше химиотера-

пию стали применять с целью профилактики развития злокачественных форм опухолей трофобласта после удаления пузырного заноса. Для этого использовали метотрексат [Hreschyshin M. M. et al., 1961; Manahan C. P. et al., 1967], а также другие противоопухолевые препараты — нитромин, 6-меркаптопурин, аминоптерин и особенно часто дактиномицин [Mitani Y. et al., 1966; Maeda, 1968, Goldstein D. P., 1982].

Большинство авторов проводили химиотерапию всем больным, перенесшим пузырной занос, и сообщили о 100% излеченности [Чарквиани Л. И. и др., 1970; Овчинникова В. А., 1975; Sakae K., Akijania N., 1976]. Некоторые авторы, рассчитывая на улучшение результатов профилактики, начинали химиотерапию еще до удаления пузырного заноса [Ma H. K., 1971; Goldstein D. P., 1973; Curry S. L. et al., 1975].

D. P. Goldstein (1974) провел рандомизированное исследование в группах, каждая из которых состояла из 100 больных. В первой группе применяли лечение актиномицином D в дозе 12 мг/кг в день в течение 3 дней до удаления пузырного заноса и в течение 2 дней после его эвакуации. Во второй группе после удаления пузырного заноса больные не получали профилактическую химиотерапию. В последующем в течение полугода прогрессирование трофобластической болезни было установлено у 2 женщин, получавших химиотерапию, и у 16 больных контрольной группы. S. L. Curry, применив метотрексат у 24 больных до эвакуации пузырного заноса, наблюдал прогрессирование заболевания у 4 и у одной — возникновение метастазов.

Тактика ведения больных, перенесших пузырной занос, в наблюдениях M. Ishizuka и соавт. (1973) заключалась в следующем: между 10-м и 14-м днями после удаления пузырного заноса производили повторное выскабливание матки, на 35-й день определение уровня ХГ, при отрицательной реакции наблюдение за больной продолжали не менее 3 лет. Положительная реакция являлась показанием к назначению лекарственных препаратов. В результате применения такого режима лечения хорионэпителиома возникала в 2 раза реже, чем у больных, не получавших профилактическую химиотерапию.

K. D. Bagshawe (1969), S. S. Ratham и соавт. (1972) и др., анализируя результаты лечения больных с хорионэпителиомой, обратили внимание на то, что заболевание, развившееся у больных, подвергавшихся профилактиче-

ской химиотерапии после удаления пузырного заноса, имеет более злокачественное течение: у больных рано развивается резистентность опухоли к последующему лечению. Отмечены также случаи тяжелых токсических реакций при введении даже незначительных доз противоопухолевых препаратов.

В связи с указанными недостатками проводимой профилактической химиотерапии потребовалась разработка более обоснованных показаний к ее применению. В. А. Овчинникова (1975), изучив отдаленные результаты лечения 174 больных с пузырным заносом, которым химиотерапию не проводили, выявила, что злокачественное течение трофобластической болезни наблюдалось у лиц, у которых при гистологическом исследовании обнаружен пролиферирующий пузырной занос. Это явилось основанием рекомендовать профилактическую химиотерапию больным с такой гистологической картиной поражения. По данным исследователей, пролиферирующий пузырный занос встречается у 65—87% больных [Гоменюк И. П., 1975; Marquez-Monter H et al., 1963; Tow W. S., Yung R. H., 1967; Hertig A. T., 1968]. Следовательно, по рекомендации В. А. Овчинниковой, всем этим больным следует проводить профилактическое лечение. Наряду с этим известно, что хорионэпителиома возникает у больных, имевших простой пузырный занос. По мнению большинства авторов, лишь 10—20% больных после эвакуации пузырного заноса нуждаются в проведении профилактической химиотерапии. K. D. Bagshawe (1969), S. L. Curry и соавт. (1975), J. L. Lewis (1972), C. P. Morrow (1977) стали применять химиотерапию лишь у трех больных, у которых длительное время — свыше 6—8 нед после удаления пузырного заноса — не снижался титр ХГ. И. Д. Нечаева и соавт. считает, что после удаления пузырного заноса курсы профилактической химиотерапии следует проводить в течение 2 лет. Это заключение основано на том, что наблюдается периодическое повышение уровня ХГ на фоне клинической ремиссии, что авторы расценивают, как начинающийся рецидив заболевания в течении этого времени. В табл. 12 приведены данные литературы о судьбе больных, перенесших пузырный занос.

Наибольший опыт наблюдения за больными пузырным заносом имеют D. P. Goldstein и R. S. Berkowitz (1982). За 13 лет авторы провели профилактическую химиотерапию дактиномицином 237 больным пузырным заносом. Контролем служила группа из 848 больных, которым

Таблица 12

Результаты лечения больных с трофобластическими опухолями матки после удаления пузырного заноса

Автор	Год опубликования	Число больных	Из них		Ремиссии при метастазах, %
			с метастазами	без метастазов	
Goldstein D. P.	1975	141	64	77	86
Curry S. L.	1975	110	44	66	79
Brewer J. I.	1976	228	119	109	82
Morrow C. P.	1977	31	—	31	—
Smith J.	1975	75	44	31	90
Ishizuka N.	1976	123	56	67	96

после удаления пузырного заноса профилактическую химиотерапию не проводили. В контрольной группе у 130 (18,6%) больных развились злокачественные трофобластические опухоли: у 126 (14,6%) больных неметастатические и у 34 (4%) — метастатические формы. В группе больных, получавших противоопухолевое профилактическое лечение, у 10 (4%) возникли неметастатические формы злокачественных трофобластических опухолей матки.

Авторы пришли к заключению, что профилактическая химиотерапия не только предупреждает развитие метастатических форм трофобластических опухолей, но также снижает частоту возникновения неметастатических форм. В то же время токсические осложнения наблюдались у 17% больных. Эти данные послужили авторам (как и Curry) основанием для проведения профилактической химиотерапии после удаления пузырного заноса только тем больным, у которых имелись клинические признаки, позволившие отнести их в группу «высокого риска». Для больных с пузырным заносом группа «высокого риска» — это больные, у которых в дальнейшем может возникнуть хорионэпителиома.

Авторы считали такими факторами высокий уровень ХГ—100 000 ЕД/л — до удаления пузырного заноса, размер матки больше предполагаемого срока беременности, наличие лютеиновых кист яичников диаметром 6 см, возраст больной более 40 лет. Дополнительные факторы — пузырный занос в анамнезе, гипертиреоидизм, токсикоз.

Из 848 больных, не получавших лечения после эвакуации пузырного заноса у 372 имелись признаки, позволявшие отнести их в группу «высокого риска». В этой группе у 39,8% больных развились трофобластические злокачественные опухоли, причем у 8,8% — с метастазами.

Авторы считают, что после 6 мес, в течение которых показатели титра ХГ были нормальными, больным можно разрешить иметь беременность. Из больных, у которых уровень ХГ нормализовался самостоятельно и оставался нормальным на протяжении 6 мес, ни у одной не развились злокачественные опухоли трофобласта.

В проведенных нами в этом направлении исследованиях получены следующие результаты. Профилактическая химиотерапия после удаления пузырного заноса проведена 252 больным. У 204 больных проявления трофобластической болезни (повышенный уровень ХГ) сохранились более одного месяца, из них у 5 больных в дальнейшем наблюдалось прогрессирование заболевания. Нами установлено шесть наиболее неблагоприятных в прогностическом отношении клинических признаков, которые были выделены как «факторы риска» прогрессирования процесса: возраст больных более 40 лет, позднее начало менструаций, большое число беременностей, завершение родами беременности, предшествовавшей пузырному заносу, несоответствие размеров матки (большие ее размеры) предполагаемому сроку беременности, наличие лютеиновых кист яичников. Было установлено также, что риск злокачественной трансформации пузырного заноса возрастает только у тех больных, у которых отмечены три и более из указанных признаков.

Ретроспективный анализ материала показал, что с учетом комплекса неблагоприятных признаков 109 (26,7%) больных имели повышенный риск развития злокачественных опухолей трофобласта. Из них у 54,1% наблюдалось прогрессирование заболевания, 44% больные выздоровели после применения профилактической химиотерапии и только 1,9% — выздоровели без специального лечения. Мы считаем, что обнаружение у больных с пузырным заносом приведенных выше сочетаний неблагоприятных прогностических признаков является показанием к назначению профилактической химиотерапии. После удаления пузырного заноса особое внимание следует уделять динамике экскреции ХГ. Увеличение уровня ХГ либо стабильно повышенное его содержание служит признаком

развития злокачественных форм трофобластической болезни.

После удаления пузырного заноса при отсутствии неблагоприятных признаков мы еженедельно определяем уровень ХГ, пока тест не становится отрицательным, обычно к концу 2-го месяца. Затем проводим 3 исследования с интервалом в 1 мес и через каждые 3 мес в течение 1 года. В этот период рекомендуется предохраняться от беременности. Если в течение 4 мес 2 раза и более было отмечено повышение уровня ХГ, то это расценивают как прогрессирование трофобластической болезни и применяют химиотерапию.

Если после пузырного заноса возникает задержка менструации, то необходимо определить, развивается ли нормальная беременность или повторно возник пузырный занос. В такой ситуации не всегда достаточно определить содержание ХГ, а необходимо установить уровень эстрогенов и правильно интерпретировать полученные данные. Мы хотим подчеркнуть, что ошибочная диагностика иногда влечет за собой роковые последствия.

Повторные выскабливания матки оказывают неблагоприятное влияние на прогноз заболевания. Больным, у которых наблюдалось прогрессирование трофобластической болезни, выскабливание матки выполняли в 16 раз чаще, чем выздоровевшим. Обнаружена также прямая зависимость между частотой повторных выскабливаний матки и частотой метастазирования.

Все исследователи, занимающиеся лечением больных с трофобластической болезнью стремятся получить стабильную 100% выживаемость больных. Одним из путей повышения эффективности лечения является концентрация таких больных в специализированных клиниках, в которых возможно применение современных методов диагностики и накоплен определенный опыт выполнения этих исследований: определения гонадотропных и других гормонов, ангиографии, компьютерной томографии, ультразвуковых методов исследования.

Хотя для проведения адекватного лечения больных с трофобластическими опухолями необходимо госпитализировать в специализированные клиники, все врачи должны четко знать клиническую картину трофобластической болезни, освоить методы ее диагностики, уметь правильно провести лечение в полном объеме каждой больной с любой формой заболевания, а также знать показания к профилактическому лечению.

Таблица 13

Результаты лечения больных после удаления пузырного заноса без профилактической химиотерапии

Автор	Год опубликования	Клиники	Время лечения	Всего больных	Ремиссии без лечения	Показания химиотерапии
Shizuka J.	1976	Япония	1962—1974	2,918	2,637 (90%)	Подъем титра ХГ через 35 нед после удаления пузырного заноса или данные ангиографии о наличии трофобластической болезни
Curry S. L.	1975	Юго-Восточный Южно-американский центр	1966—1972	347	278 (80%)	Сохранение либо подъем титра ХГ через 60 дней после удаления пузырного заноса или наличие метастазов
Goldstein D. P.	1975	Североамериканский трофобластический центр	1965—1974	100	84 (84%)	
Brewer J. I.	1976	Средне-Американский трофобластический центр	1962—1972	139	111 (80%)	Сохранение титра ХГ или его подъем через 60 дней после удаления пузырного заноса
Bagshawe K. D.	1973	Великобритания (трофобластический центр)	1963—1973	458	433 (94%)	Титр ХГ 40 000 ЕД через 4 нед или 25 000 ЕД через 10 нед после удаления пузырного заноса, метастазы
Morrow C. P.	1977	Юго-западный Американский трофобластический центр	1970—1976	121	89 (73%)	Подъем титра ХГ после удаления пузырного заноса через 8 нед, метастазы или 2-кратный подъем титра ХГ в неделю

В нашей стране такие центры организованы в Москве во ВОНЦ АМН СССР, в Ленинграде в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н. Н. Петрова, в Киеве, Ростове-на-Дону, Свердловске. Существуют такие центры и за рубежом. В Великобритании организатором трофобластического центра является K. D. Bagshawe, в Японии — Hasegawa. В США создано несколько региональных центров. В заключении приведем данные шести зарубежных клиник о результатах лечения пузырного заноса в период с 1963 по 1974 г. (табл. 13).

Brewer сравнил (1971) результаты лечения трофобластической болезни у больных, наблюдавшихся в Северо-западном региональном центре США, и больных, лечившихся не в специализированных гинекологических клиниках. Оказалось, что в Центре 62 (87%) из 71 больной вылечены с метастазами трофобластической опухоли, в то время как из 65 больных, получавших лечение вне Центра, здоровы только 39 (45%).

Surwit, Hammond (1980) приводят результаты лечения больных в Юго-восточном региональном трофобластическом центре: 28 (82%) из 34 больных с высоким риском развития трофобластической болезни удалось излечить. В то же время из 17 больных, лечившихся вне Центра, теми же методами излечены только 9.

В процессе обследования и лечения усилия врачей и среднего медицинского персонала должны быть направлены на создание благоприятной атмосферы для больной, что способствует укреплению ее веры в выздоровление. В связи с тем что чаще всего пузырный занос возникает при первой беременности у молодых женщин, только что вступивших в брак, для больной и членов ее семьи проблема представляется очень драматичной. У молодых женщин вслед за радостью по поводу наступления беременности, возникает эмоциональный стресс, чувство страха и собственной неполноценности, обусловленные выявлением опухоли. В такой момент первую помощь больной должны оказать врач и весь медицинский персонал, принимающий участие в ее лечении.

Каждой больной следует дать разъяснение относительно характера заболевания, предстоящего лечения, осложнений и уверить больную в возможности полного выздоровления и сохранения в дальнейшем способности иметь здоровых детей. Родственники больной также должны четко понимать, что она может и должна быть излечена.

Наш опыт показывает, что доброжелательное поведение окружающих больную людей помогает ей преодолеть все страдания, полностью излечиться и вернуться к прежней трудовой деятельности, родить и воспитать здоровых детей, сохранить душевную бодрость и жизнерадостность. Полученные успехи требуют продолжения поисков новых средств для излечения тех опухолей трофобласта, которые еще плохо поддаются лечению, а основные усилия всех врачей акушеров-гинекологов должны быть направлены на раннее выявление этого заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Балика Ю. Д., Трепаков Е. А. Частота различных групп крови при некоторых акушерских и гинекологических заболеваниях. — Акуш. и гин., 1977, № 12, с. 45—47.

Беккер С. М. Пузырный занос. — В кн.: Патология беременности. М., 1975, с. 106—112.

Говалло В. И. Иммунологические взаимоотношения организма и опухоли. — Вопрос. онкол., 1975, № 10, с. 93—102.

Давиденко А. А. Хорионэпителиома. — Киев: Здоров'я, 1973. — 148 с.

Давиденко А. А. Диагностика, лечение и прогноз хорионэпителиомы. — Клин. хир., 1977, № 2, с. 76—78.

Елигулашвили Р. С., Кучинский Г. А., Савинова В. Ф. Клинико-морфологические и ангиографические сопоставления при трофобластических опухолях матки. — Акуш. и гин., 1983, № 4, с. 16—19.

Жордания К. И., Кадагидзе З. Г., Соколов А. В., Молодык А. А. Корреляция показателей трофобластического бета$_1$-глобулина, хорионического гонадотропина и клинического течения заболевания у больных. — Акуш. и гин., 1981, № 7, с. 55—56.

Лесакова Т. В. Трудоспособность больных после лечения трофобластических опухолей. — Акуш. и гин., 1975, № 8, с. 53—56.

Нечаева И. Д., Дильман В. М. Трофобластическая болезнь. — Л.: Медицина, 1976. — 176 с.

Новикова М. А., Григорова Т. М. Хорионэпителиома матки. — Л.: Медицина, 1968. — 158 с.

Озерянская А. Л., Овчинникова В. А. Опыт профилактики и лечения трофобластических опухолей. — Акуш. и гин., 1978, № 6, с. 52—56.

Савинова В. Ф., Лесакова Г. В. Отдаленные результаты лечения больных трофобластической опухолью при сохраненной матке. — Акуш. и гин., 1978, № 12, с. 24—27.

Семеновский А. В. Колебания уровня хорионического гонадотропина в процессе первичного лечения больных трофобластическими опухолями. — Акуш. и гин., 1978, № 12, с. 21—24.

Серебров А. И. Оперативная онкогинекология. — Л.: Медицина, 1965. — 171 с.

Татаринов Ю. С., Касаткин Ю. И., Мосенко В. П. и др. Серологический тест на β_1-глобулин в иммунодиагностике трофобластических опухолей матки. — Вестн. АМН СССР, 1976, № 2, с. 44—48.

Персианинов Л. С. Акушерский семинар. 2-е изд. — Ташкент: Медицина, 1973, т. 1 — 438 с.

Субботин В. М. Пролиферация хориального эпителия как начало морфологических изменений при пузырном заносе. — В кн.: Вопросы частной патологической анатомии. Барнаул, 1973, с. 85—86.

Abrams H. L., McNeil B. J. Medical implications of computed tomography. — New Engl. J. Med., 1978, vol. 298, p. 255—256.
Bohn H., Sedlacek H. Eine vergleichende Untersuchung von plazentaspezifischen Proteinen bei Mensch und subhumanen Primaten. — Arch. Gynäk., 1975, Bd 220, S. 105—121.
Christie J. H., Mori H., Go R. F. et al. Computed tomography and radionuclide studies in the diagnosis of intracranial disease. — Amer. J. Roentgenol., 1976, vol. 127, p. 171.
Curry S. L., Hammond C. B., Tyrey L. et al. Hydatidiform Mole. Diagnosis management and long Term Following of 347 Patients. — Obstet. and Gynec., 1975, vol. 45, N 1, p. 1—8
Edwards J. L., Makey A. R., Bagshawe K. D. The role of thoracotomy in the management of pulmonary metastases of gestational choriocarcinoma. — Clin. Oncol., 1975, vol. 1, p. 329—329.
Goldstein D. P., Berkowitz R. S. Gestational trophoblastic neoplasms. — Philadelphia: W. B. Saunders, Compani 1982. — 291 p.
Hammond C. B., Weed J. C., Currie J. L. The role operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1980, vol. 136, p. 844—846.
Hertz R. Choriocarcinoma and related gestational trophoblastic tumors in women. — New York: Raven Press, 1978.
Ho P., Jones W. Pregnancy-specific $beta_1$-glycoprotein as a prognostic indicator in complications of early pregnancy. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1980, vol. 138, p. 253—256.
Ishizuka N. Studies on trophoblastic neoplasia. — In: Cancer in Asia/Ed. T. Hirayama. — Baltimore, 1976, p. 203—216.
Johnson T. R., Comstock C. H., Anderson D. G. Benign gestational tro/hoblastic disease metastatic to pleure: Unusual cause hemothorax. — Obstet. and Gynec., 1979, vol. 53, p. 509—512.
Jones W. B. Treatment of chorionic tumors. — Clin. Obstet. Gynec., 1975, vol. 18, p. 247—249.
Lewis J. L. Current status of treatment of gestational trophoblastic disease. — Cancer, 1976, vol. 38, N 1, p. 620—626.
Maroulis G. B., Hammond C. B., Johnsrude I. S. et al. Arteriography and infusional chemotherapy in localized trophoblastic disease. — Obstet. and Gynec., 1975, vol. 45, p. 397—399.
Morrow C. P., Kletzky O. A., Sisaia P. J. et al. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblasties disease. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1977, vol. 128, N 4, p. 424—430.
Sengupta B. S. Chatterjee D., Persuad V. et al., Primary neurological manifestations of choriocarcinoma. — Int. Surg., 1976, vol. 61, p. 88—92.
Seppala M. Circulating levels and tissue localisation of placental protein five (PP5) in pregnancy and trophoblastic disease: absence of PP5 expression in the malignant trophoblast. — Int. J. Cancer., 1979, vol. 24, N 1, p. 6—10.
Schlaerth J. B., Morrow C. P., De Petrillo A. D. Sustained remission of choriocarcinoma with cis-platinum, vinblastin and bleomycin after failure of conventional combination drug therapy. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1980, vol. 136, p. 983—987.
Sink J. D., Hammond C. B., Young W. G. Pulmonary resection in the management of metastases from gestational choriocarcinoma. — J. thorac. cardiovasc. Surg., 1981, vol. 81, N 6, p. 830—834.
Weed J. C., Jelovsck F. R., Tyrey L., Hammond C. B. Intensive inpatient therapy and survival in gestational trophoblastic disease. — Gynec. Oncol., 1983, vol. 15, N 8, p. 313—319.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Тамара Михайловна Григорова

Трофобластическая болезнь

Зав. редакцией А. В. Блисеева
Редактор М. Л. Винокур
Художественный редактор Н. И. Синякова
Технический редактор В. И. Табенская
Корректор Т. Л. Григорьева

ИБ№ 3630

Сдано в набор 16.01.85. Подписано к печати 27.03.85. Т-02469. Формат бумаги 84×108/32. Бумага тип. № 2. Гарнитура «Таймс». Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,40. Усл. кр.-отт. 17,01. Уч.-изд. л. 9,90. Тираж 58 000 экз. Заказ 58. Цена 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 103062 Москва, Петроверигский пер., 6/8

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.

50 к.